

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

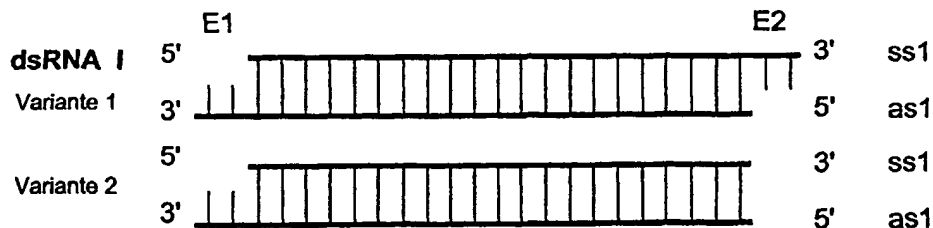
(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE**LIMMER, Stephan** [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). **ROST, Sylvia** [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). **HADWIGER,**
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).(74) **Anwalt: GASSNER, Wolfgang**; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von**
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).(72) **Erfinder; und**(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland**
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) **Title:** METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS(57) **Abstract:** The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WQ 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Moleküle sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgelei-
35 tet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur
5 komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II
10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

15 Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

20 Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),
25

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),
30

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),
35

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,
- 35

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteins (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der
25 Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/	SQ148	+
	S1B	SQ149	
2	S1A/	SQ148 (überstehende Enden)	+++
	S4B	SQ159	
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs lässt sich durch Gestal-
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
bition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 $\mu\text{g/ml}$, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in $150 \mu\text{l}$ Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden $0,15 \mu\text{g}$ pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug $60 \mu\text{l}$. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro $0,1 \mu\text{g}$ Plasmid-DNA $1 \mu\text{l}$ PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von $10 \mu\text{l}$) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro $0,1 \mu\text{g}$ Plasmid-DNA $0,5 \mu\text{l}$ Lipofectamine in insgesamt $10 \mu\text{l}$ serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit $200 \mu\text{l}$ serumfreiem Medium gewaschen und danach mit $40 \mu\text{l}$ serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von $20 \mu\text{l}$ DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne
25 dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291,
25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete
- 5 Pellet wurde in 30 µl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1,
- 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 µl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren
- 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt
- 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 µl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all
- 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem
- 5 glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
 10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
 schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
 kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
 spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
 Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
 gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10tease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20(bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999); Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet
10 wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen
25 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-
30 essetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammonium-

30 persulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUA AAAUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUJUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 ⁵ -19-2 ⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUCGCA	-3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU	-5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, 5 beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 10 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, 15 wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermischt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran gebロットet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

10

Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

25

30

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through
5 combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

10

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the
15 principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a
20 tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Mamehama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-
25 stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and
30 safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

- has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.
- Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.
- Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interference
by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.
- Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.
- 15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruthers,
M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .
- 20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.
- Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmlli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery,M.K. and Fire,A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery,M.K., Xu,S., and Fire,A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-
10 rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.
- 25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.
20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das
30 Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.
117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.
- 25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.
119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (asl/2) und Sinnse-
10 quenzen (ssl/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.
196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
30
197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
5 E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -

15 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
ist.

20

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
chungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

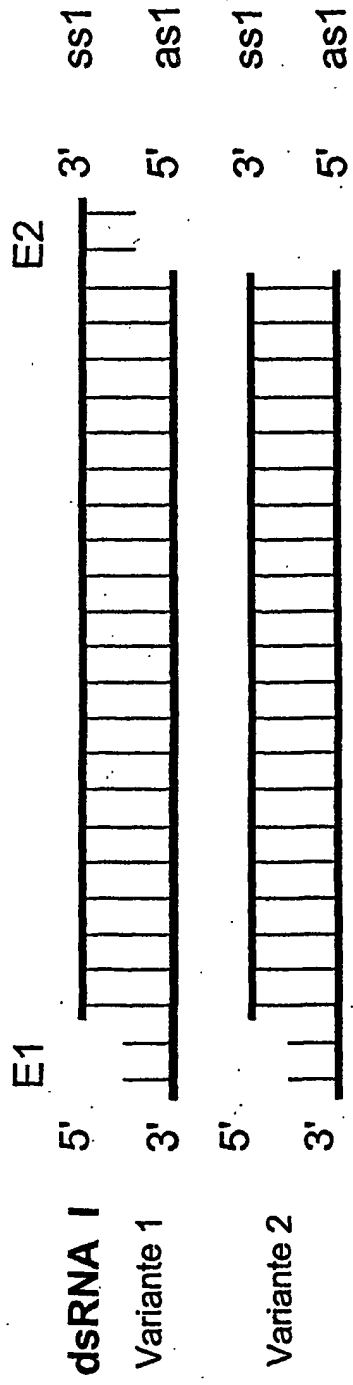


Fig. 1a

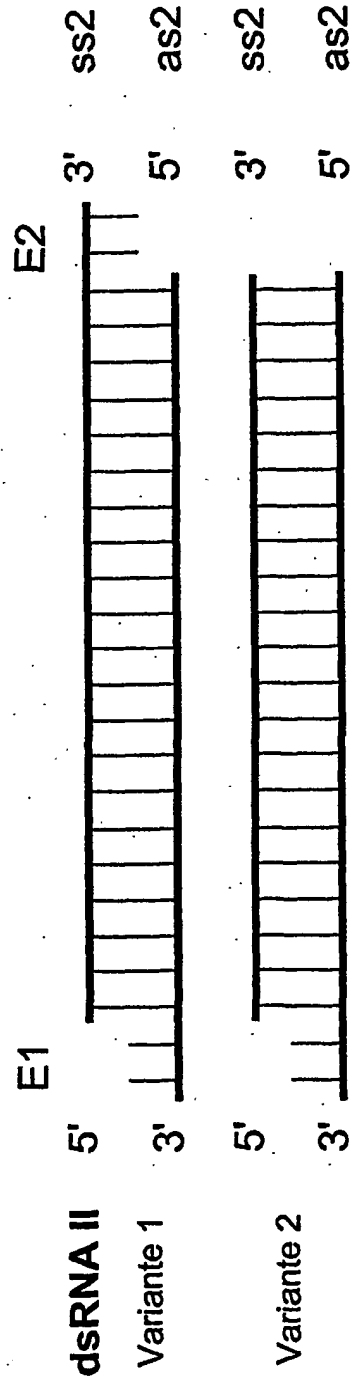


Fig. 1b

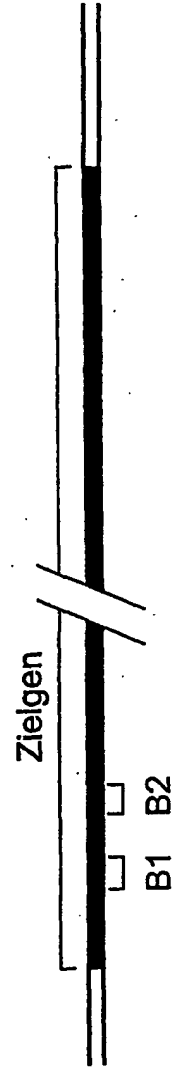


Fig. 2

2/20

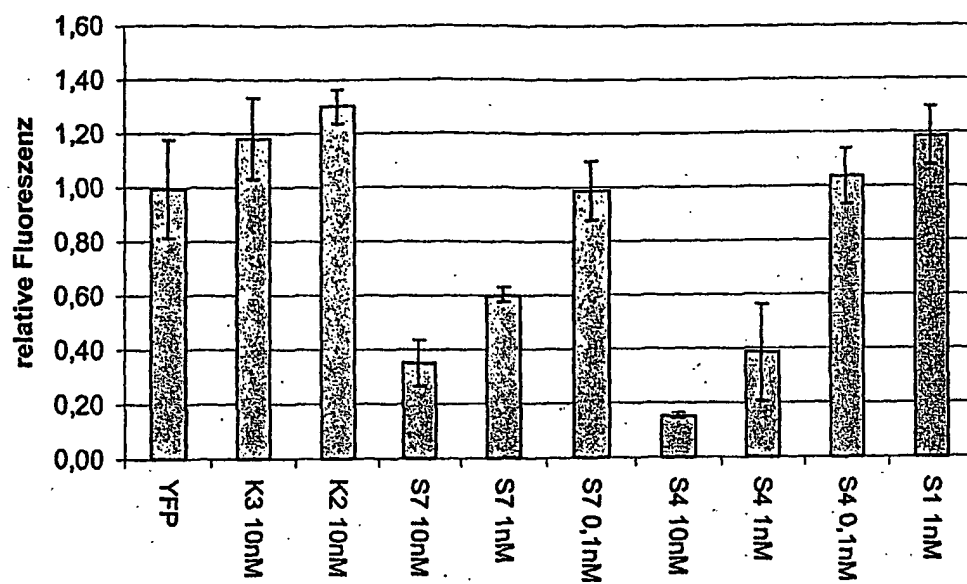


Fig. 3

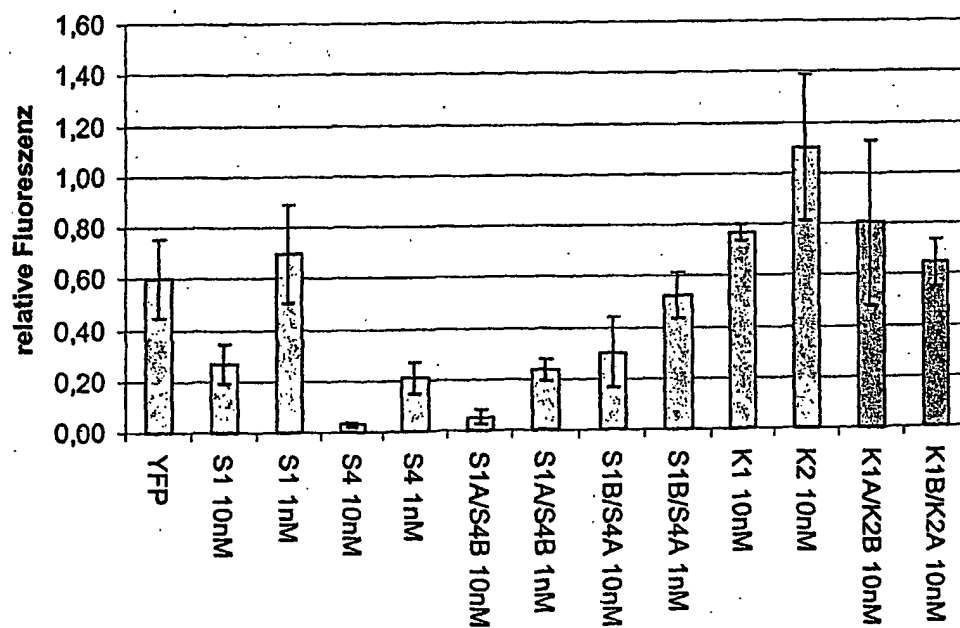


Fig. 4

3/20

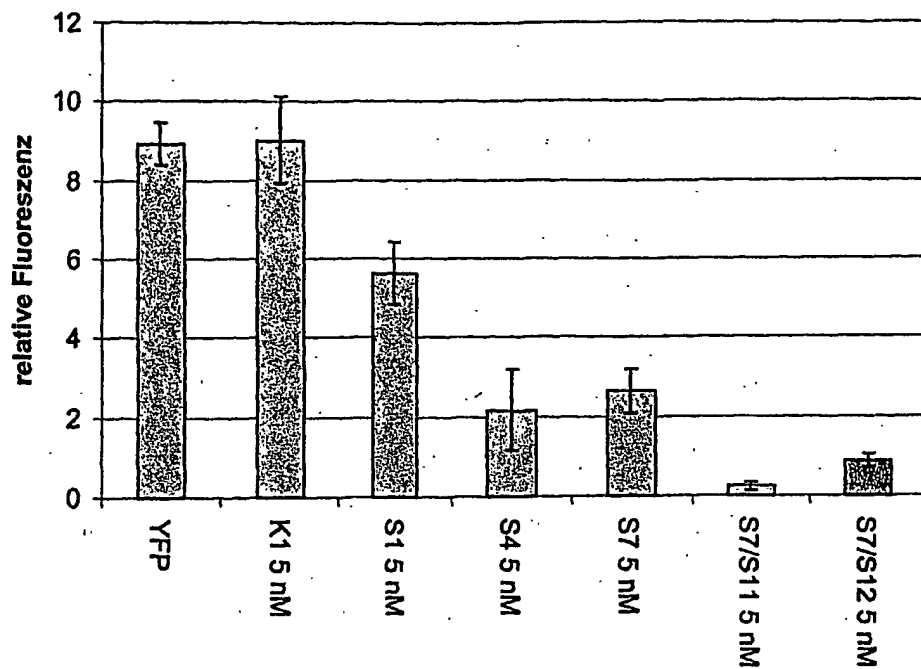


Fig. 5

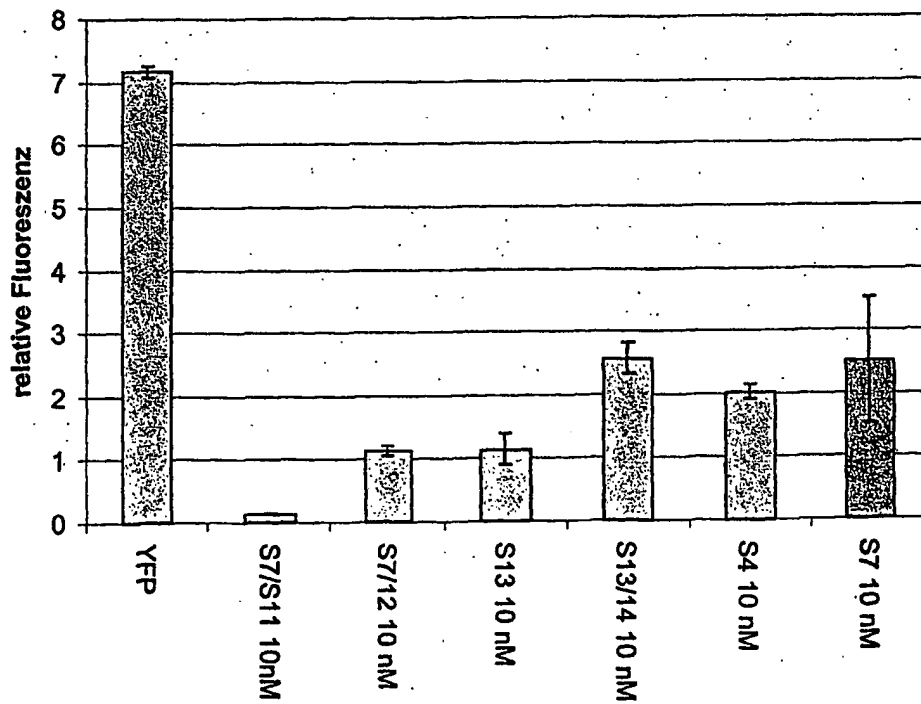


Fig. 6

4/20

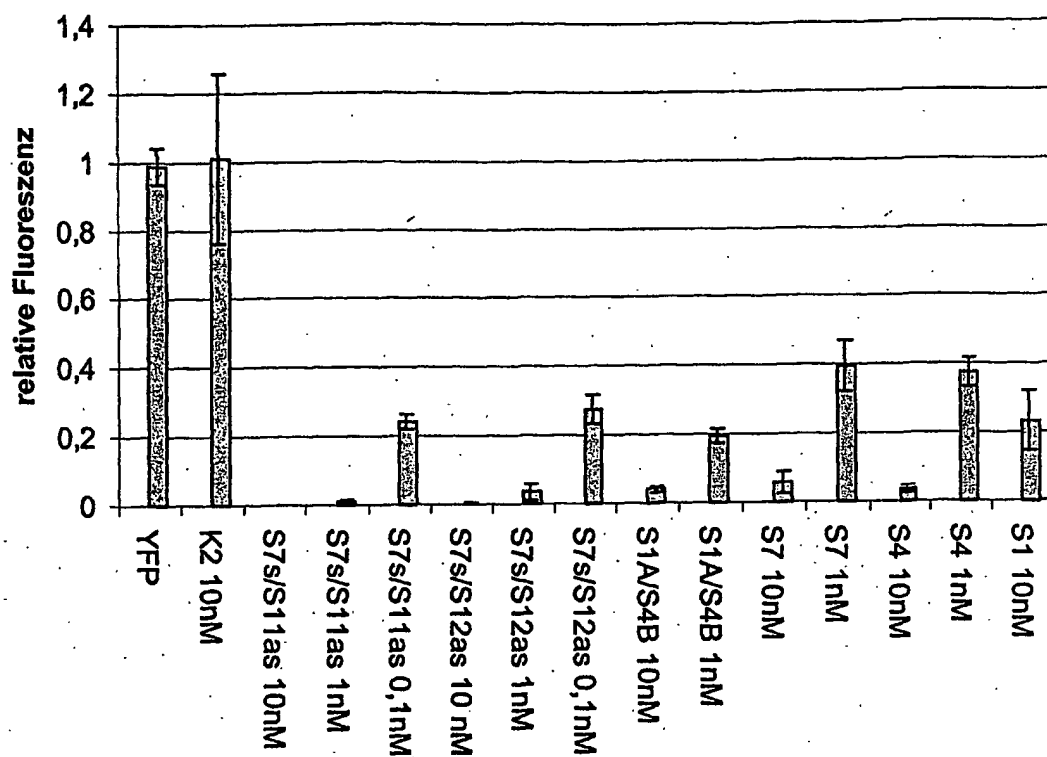


Fig. 7

5/20

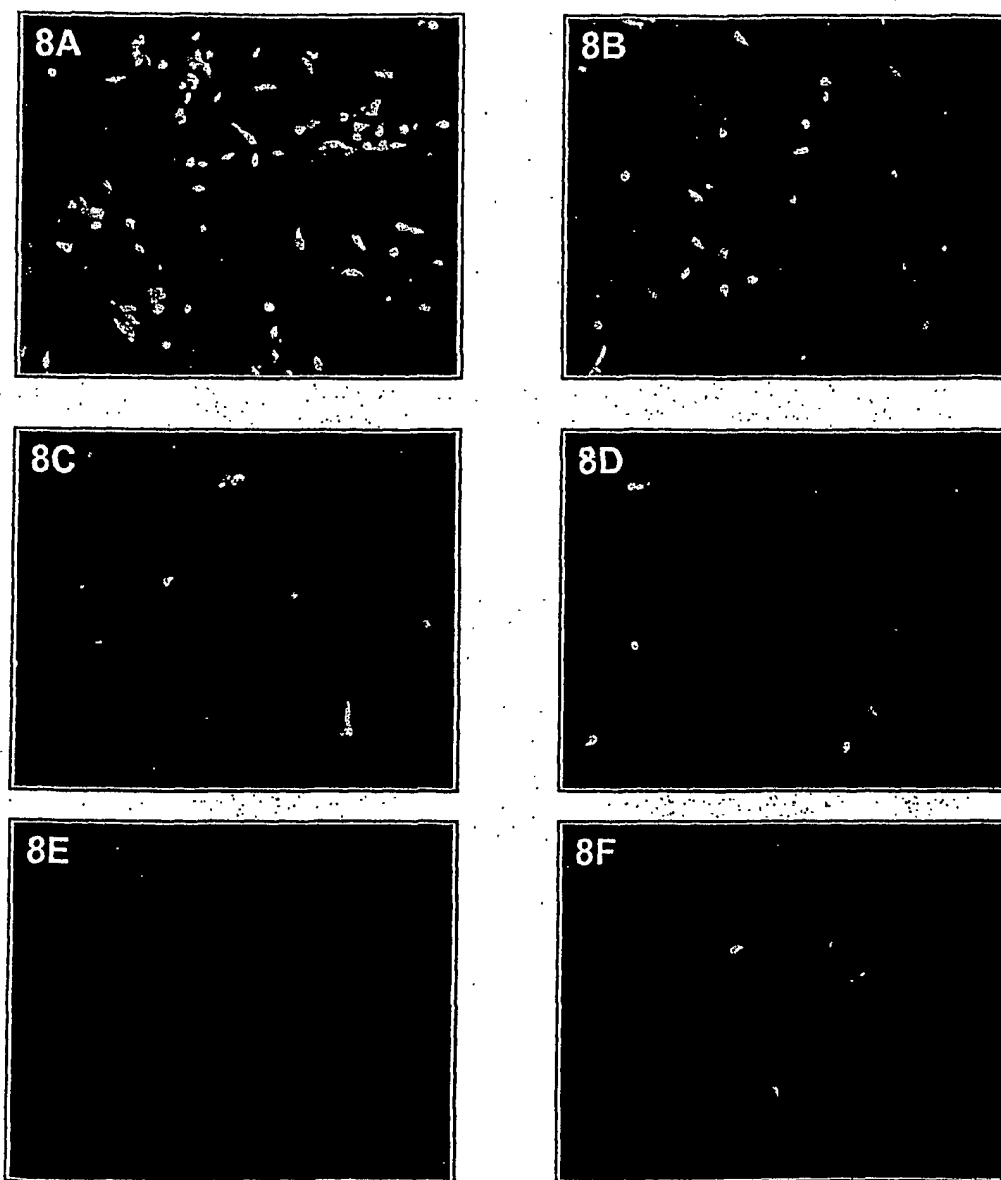


Fig. 8

6/20

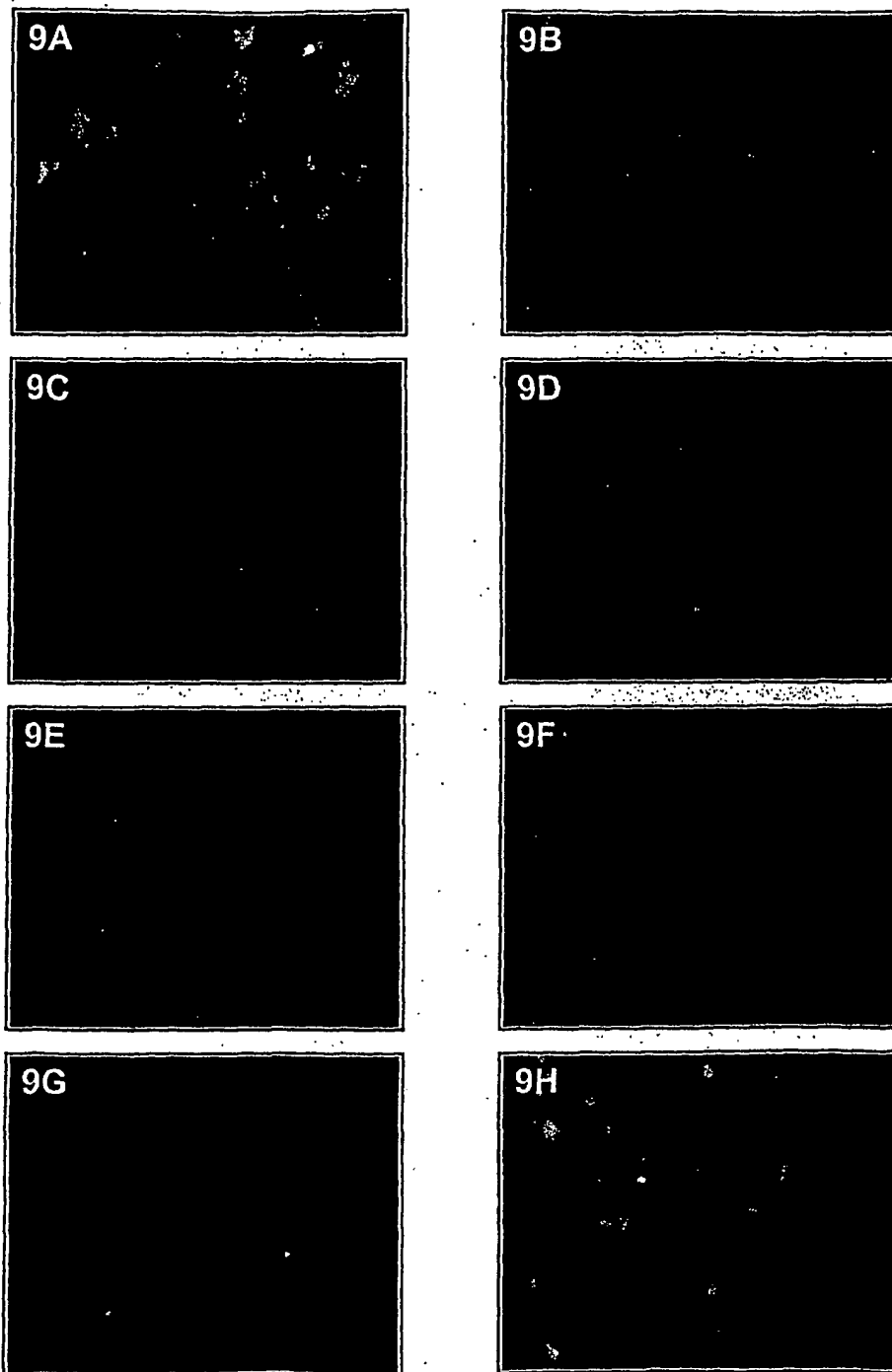


Fig. 9

7/20

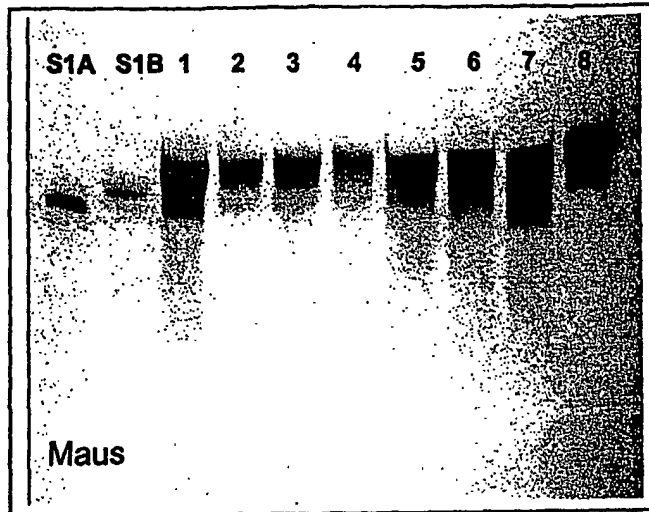


Fig. 10

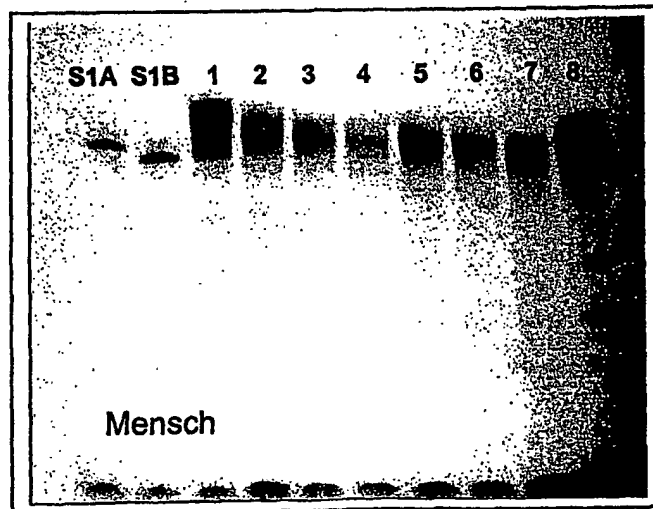


Fig. 11

8/20

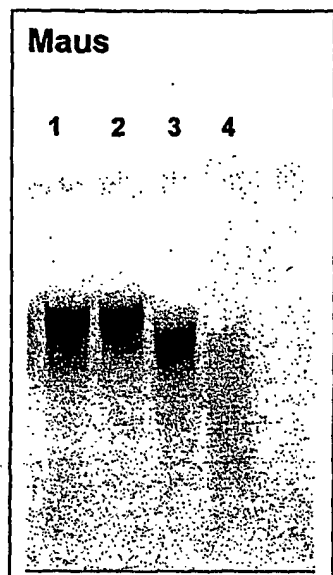


Fig. 12

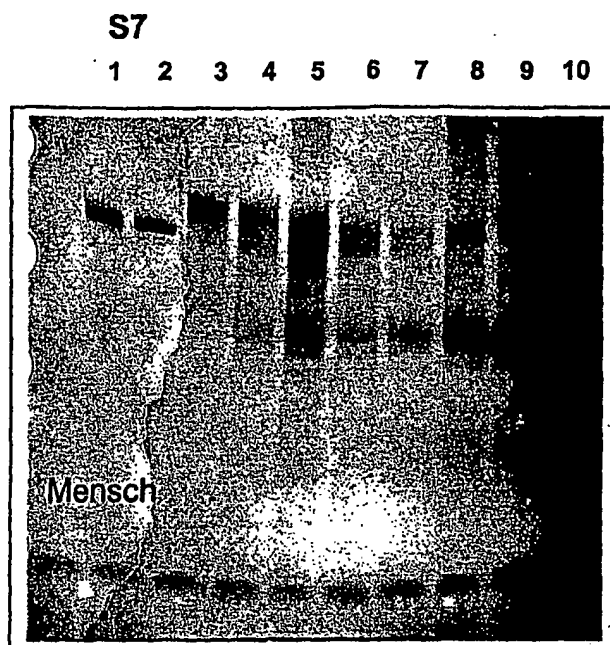


Fig. 13

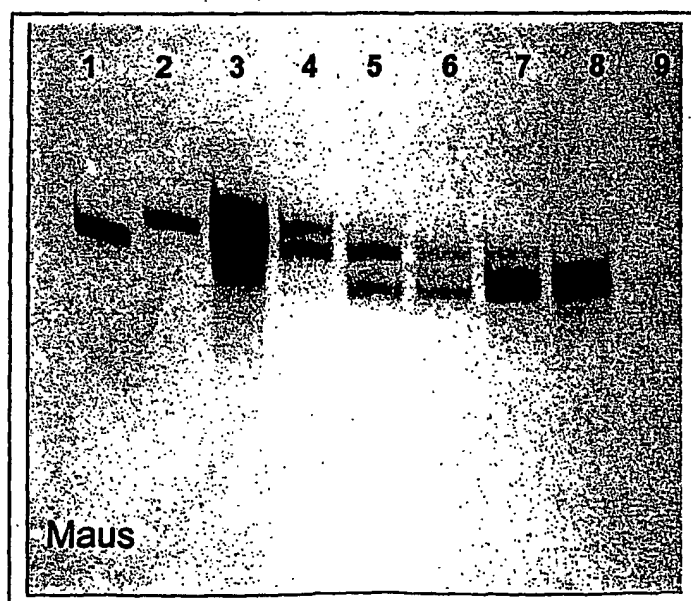


Fig. 14

9/20

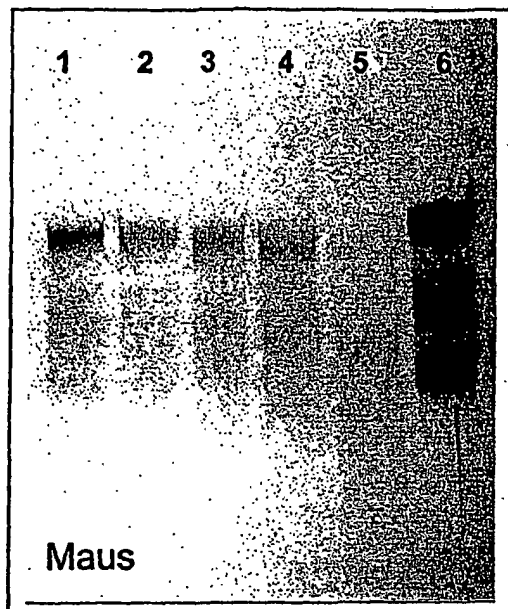


Fig. 15

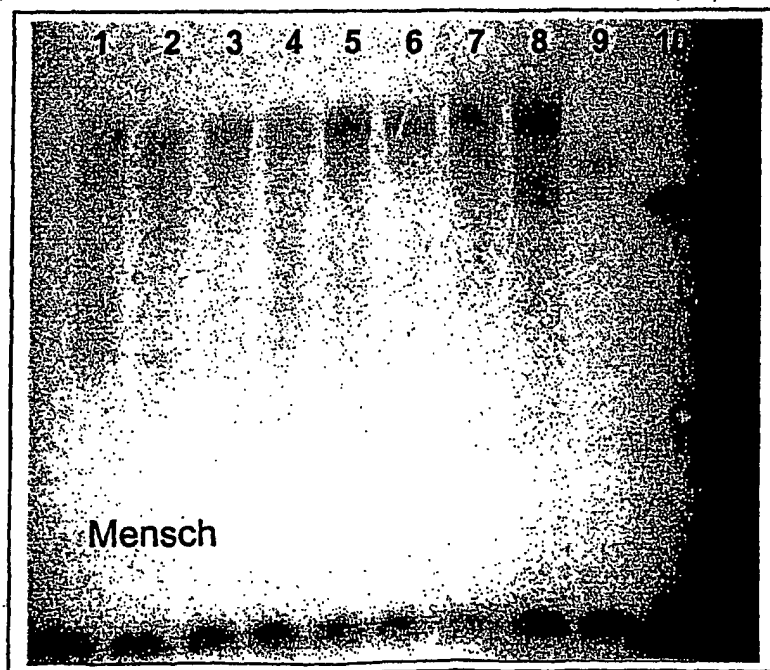


Fig. 16

10/20

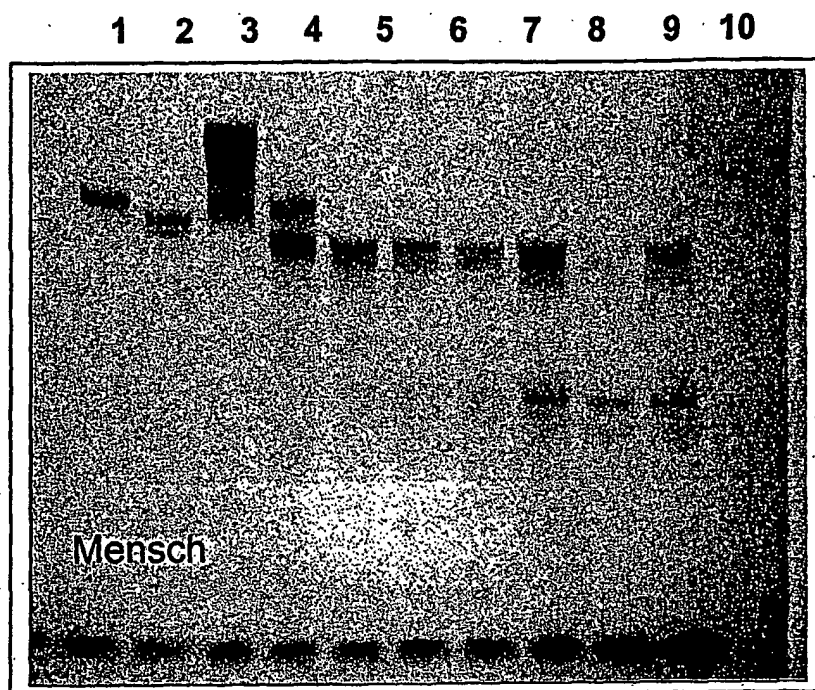


Fig. 17

11/20

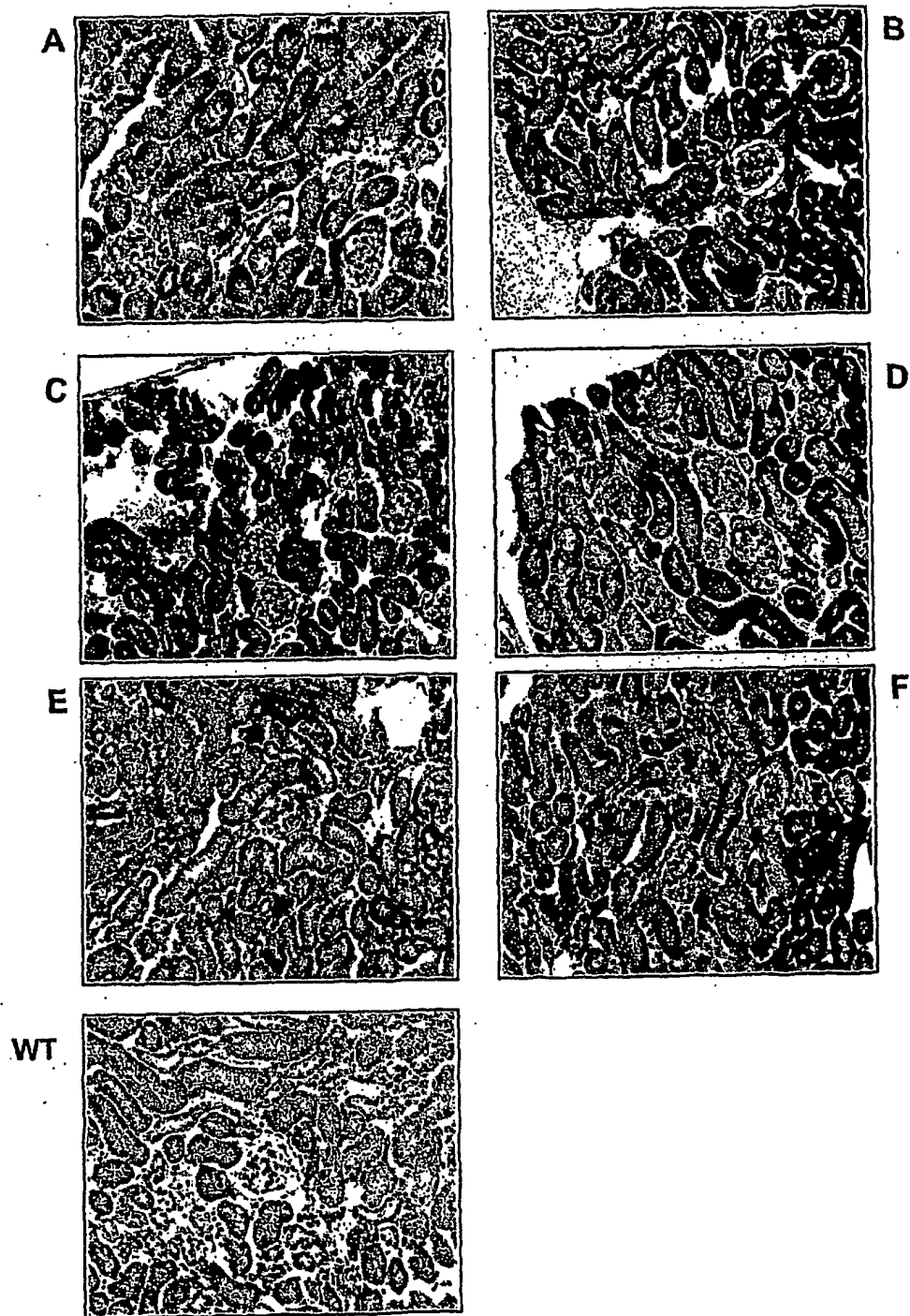


Fig. 18

12/20

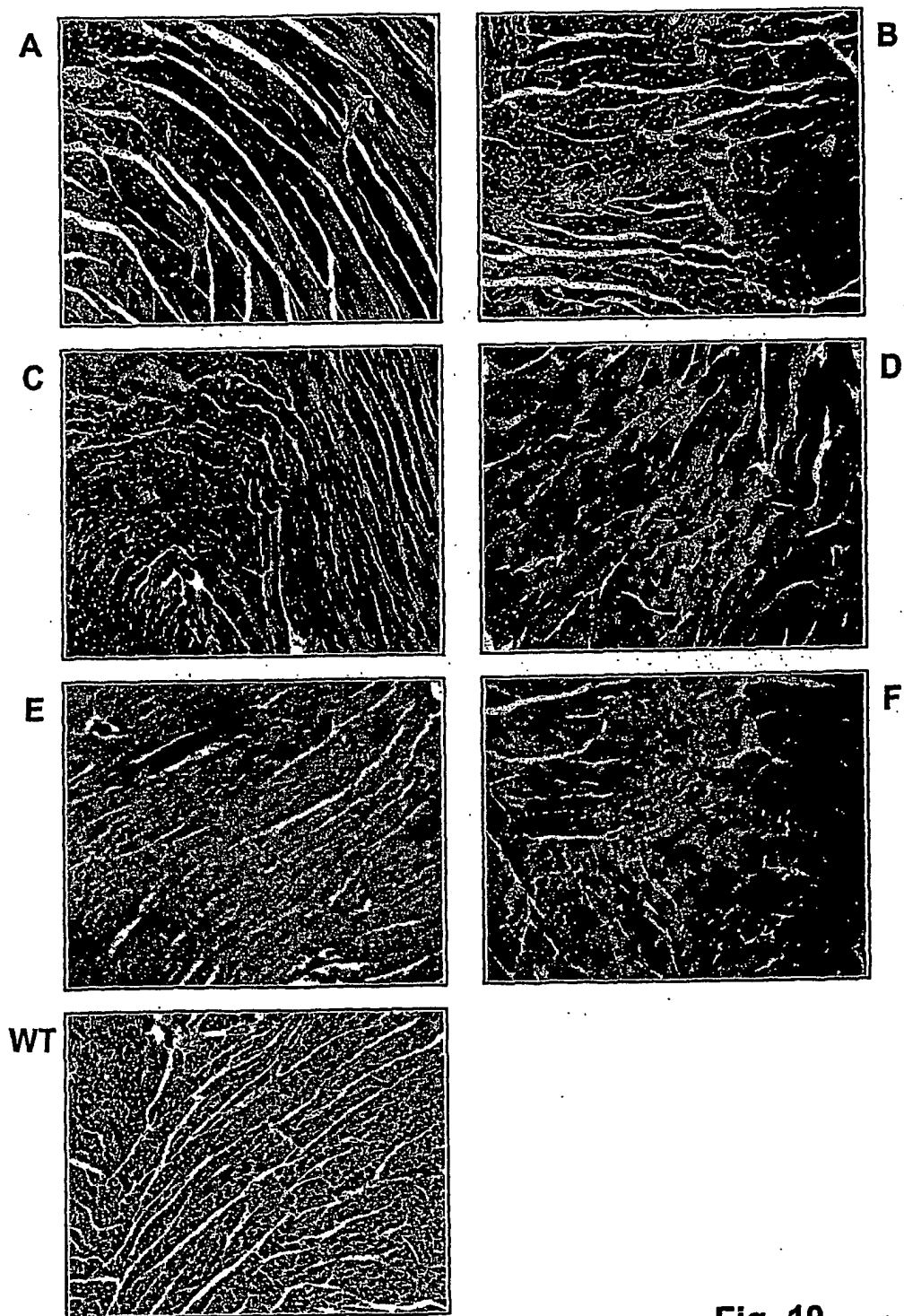


Fig. 19

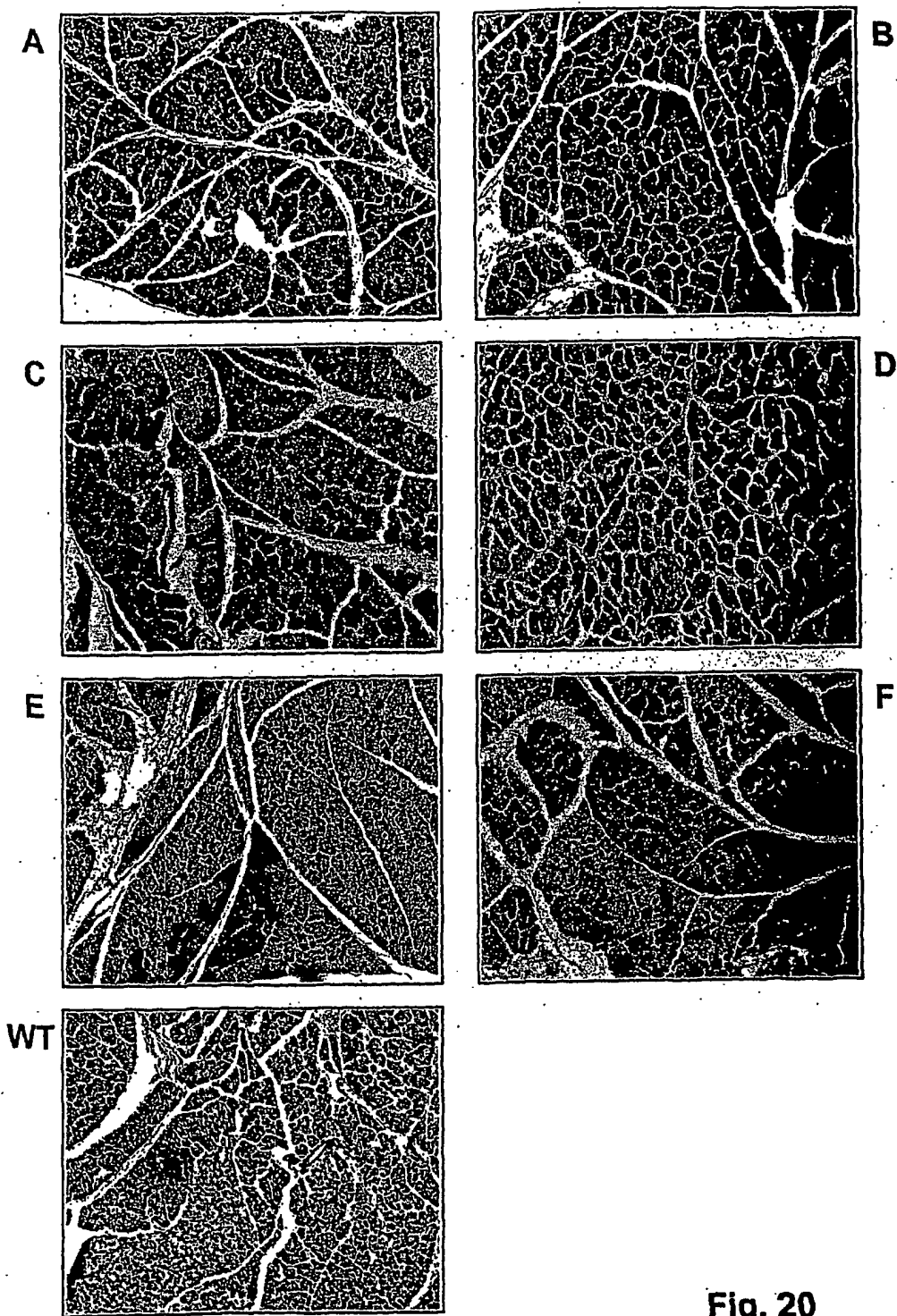


Fig. 20

14/20

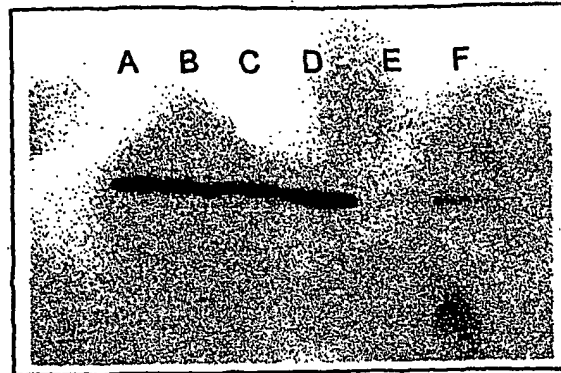


Fig. 21

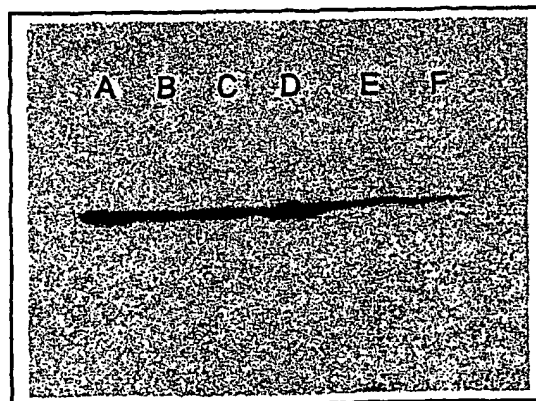


Fig. 22

15/20

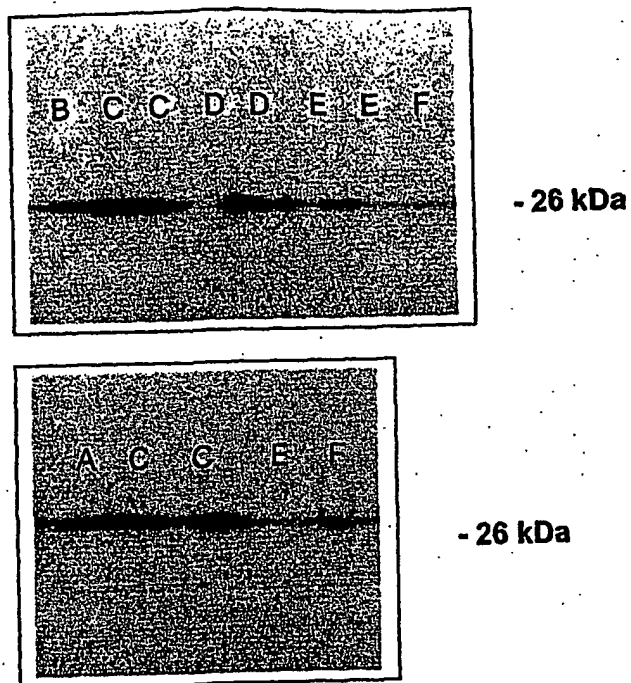


Fig. 23

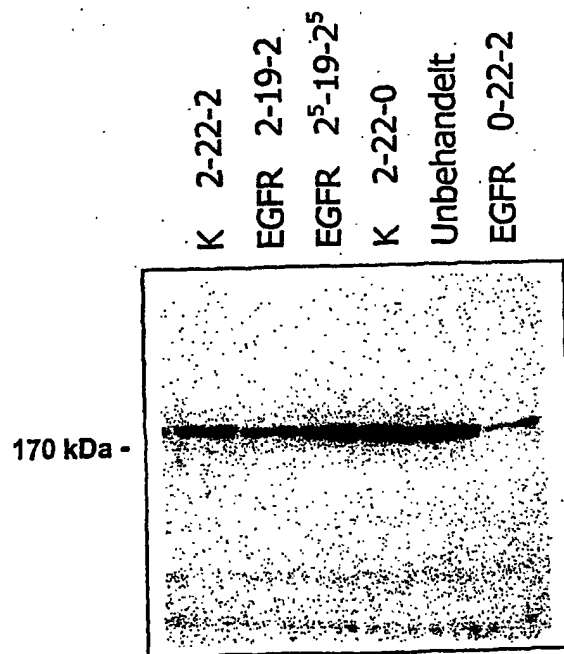


Fig. 24

16/20

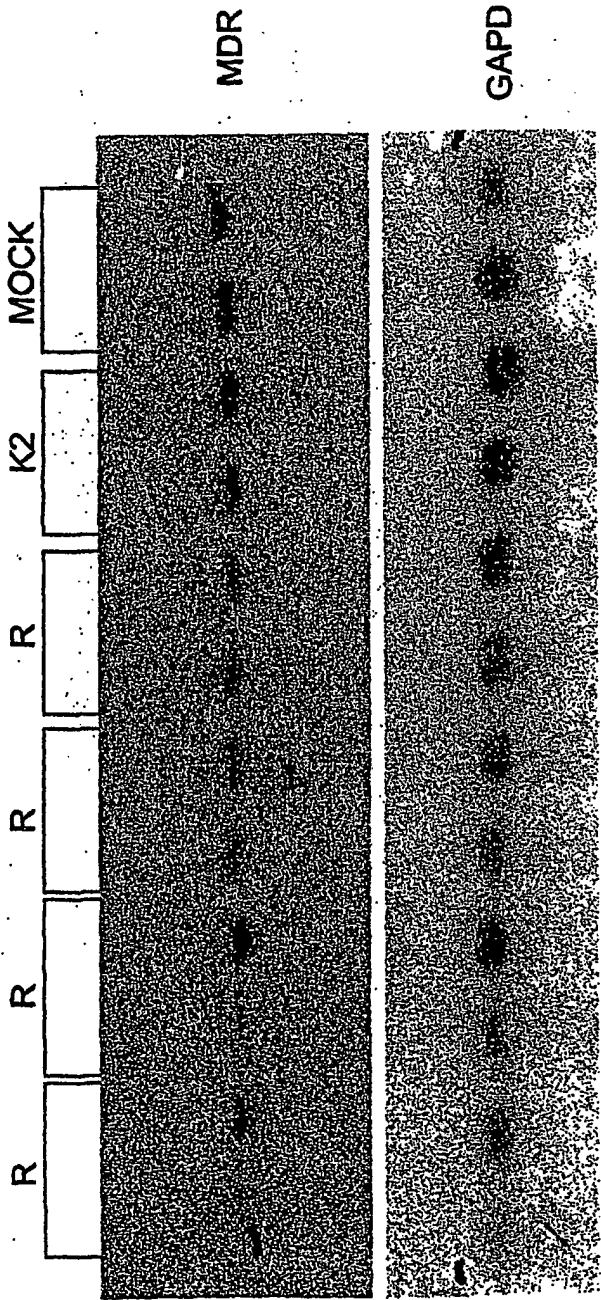


Fig. 25a

17/20

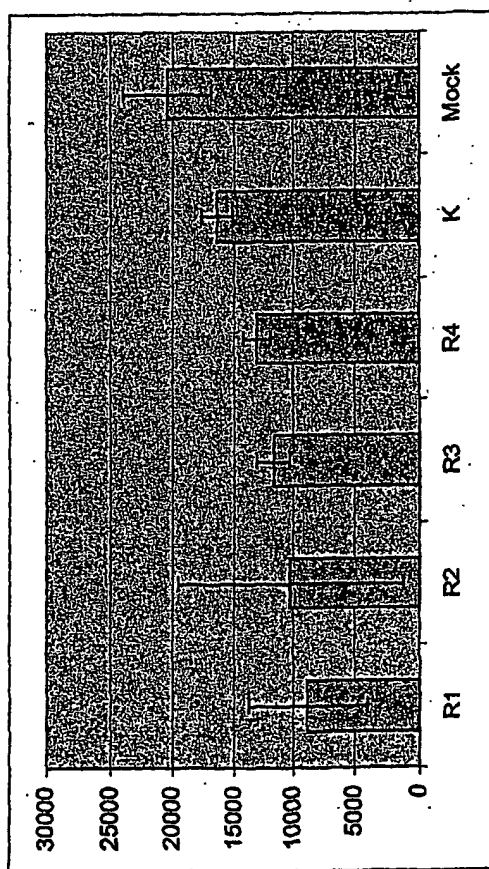


Fig. 25b

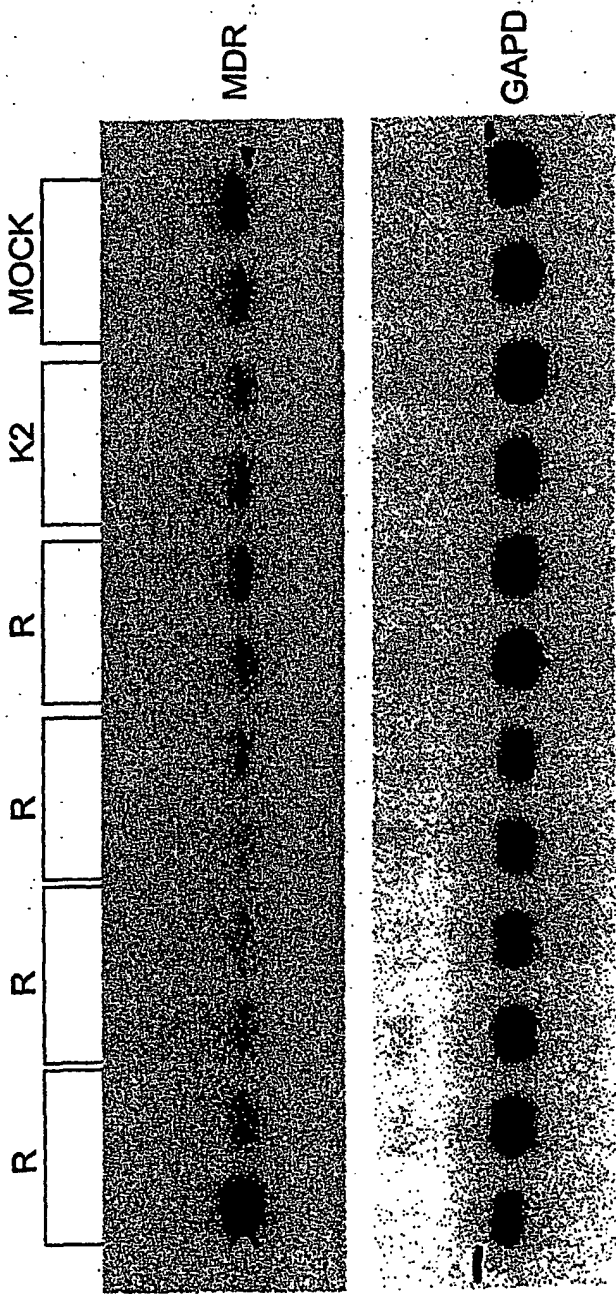


Fig. 26a

19/20

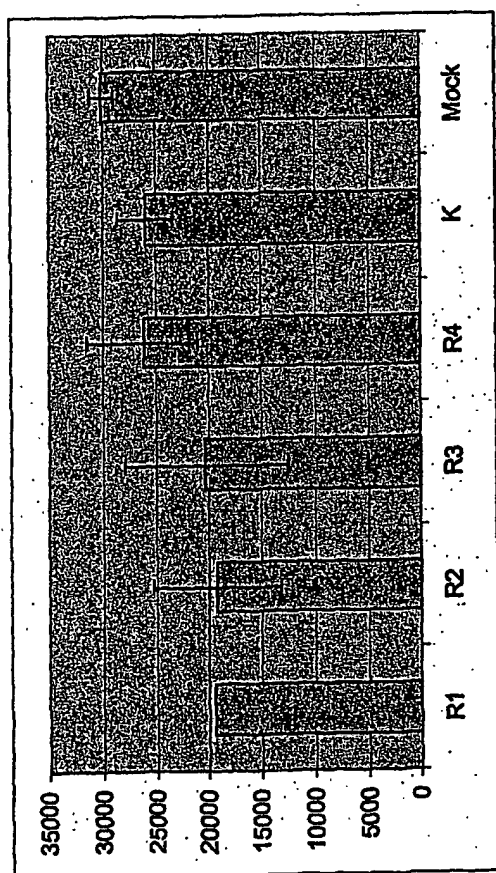


Fig. 26b

20/20

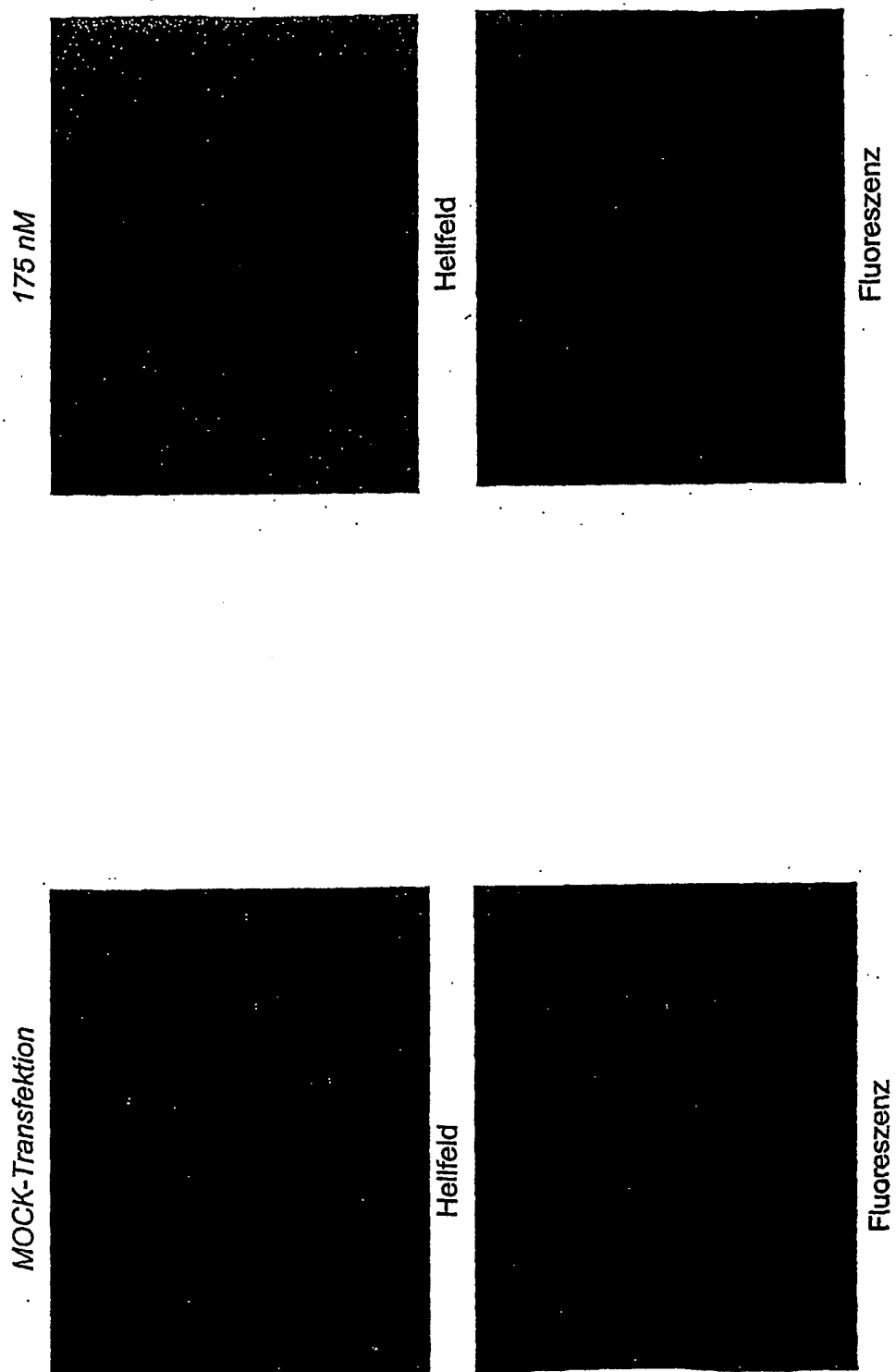


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30

<400> 1

```

atggagcggc gctggccccct ggggctaggg ctggtgctgc tgctctgcgc cccgctgccc 60
ccggggggcgc gcgccaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120
ggctggctgc tggatcccc aaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180
acacccctct acatgtacca ggactgcccc atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240
35 ctctgcctcca attggatcta ccgcggggag gaggcttccc gcgtccacgt ggagctgcag 300
ttcacctgctc gggactgcaa gagtttccct gggggagccg ggctctctggg ctgcaaggag 360
accttcaacc ttctgtacat ggagagtgc caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420
ttgttccaga aggttaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccttgcg 480
tctggctccg tgaagctgaa tgtggagcgc tgctctctgg gccgcctgac ccgccgtggc 540
40 ctctacctcg ctttccacaa cccgggtgcc tgtgtggccc tgggtctctg ccgggtcttc 600
taccagcgtc gtcctgagac cctgaatggc ttggcccaat tcccagacac tctgcctggc 660
ccgctgggtg tgggtggaagt ggcgggcacc tgcttgcgcc acgcgcgggc cagccccagg 720
ccctcagggt caccctcgat gcactgcagc cctgatggcg agtggctggt gcctgtagga 780
cgggtgccact gtgagcctgg ctataggaa ggtggcagtg gcgaagcatg tgttcctgc 840
45 cctagcgggt cctaccggat ggacatggac acacccatt gtctcacgtg ccccagcag 900
agcactgctg agtctgaggg ggccaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagagct 960
cccggggagg gccccagggt ggcatgcaca ggtccccct cggccccccg aaacctgagc 1020
ttctctgcct cagggaactca gctctccctg cgttgggaac ccccagcaga tacgggggga 1080
cgccaggatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgtc agggcacagc acaggacggg 1140
50 gggccctgcc agccctgtgg ggtgggcgtg cacttctcgc cggggggccc ggcgctcacc 1200
acacctgcag tgcattgtcaa tggccttgaa ccttatgcca actacacctt taatgtggaa 1260
gccccaaaatg gagtgtcagg gctgggcagc tctggccatg ccagcacctc agtcagcatc 1320
agcatggggc atgcagagtc actgtcaggc ctgtctctga gactggtgaa gaaagaaccg 1380
aggcaactag agctgacctg ggcggggtcc cgccccgaa gccctggggc gaacctgacc 1440
55 tatgagctgc acgtgctgaa ccaggatgaa gaacggtacc agatggttct agaaccagg 1500
gtcttgctga cagagctgca gcctgacacc acatacatcg tcagagtccg aatgctgacc 1560
ccactgggtc ctggcccttt tccccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620
aggggcctga ctggaggaga gattgtagcc gtcactcttg ggctgctgct tggtcagacc 1680
ttgtgcttg ggattctcgt tttccggtcc aggagagccc agcggcagag gcagcagagg 1740
60 cacgtgaccg cgccaccgat gtggatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggt 1800
acctccaggc atacgaggac cctgcacagg gaggcttgga ctttaccagg aggctgggtc 1860
aattttcctt cccgggagct tgatccagcg tggctgatgg tggacactgt cataggagaa 1920

```

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggtcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccagggtggc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcattgggcca	gtttagccac	ccgcatattc	tgcatctgga	aggcgctcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctgggtc	cctgggcagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctggctgcc	2280
	agaaacatct	tggatgaatca	aaacctgtgc	tgcaagggtgt	ctgactttgg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccaggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggagggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccggttgc	cccctcctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcggacc	2700
	attgccaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgctgccca	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gagtcacatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggtcgggct	ggacaccatg	gagtggtgtc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttggcg	gcaggccggc	gggcccggagc	ggacaccgag	gccggcggtgc	aggcggtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtggg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	agggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tggcgccagc	tcctgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattggcg	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtccgtg	ggggccgcctc	accgcgaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatcgggt	ctgtgtgggc	gctgctctcc	ctccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgtctcagg	gcctggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtgggtc	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tggcgagtgg	ctgggtgcca	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgcttgatt	ttttaagt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtg	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggt	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgccacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaag	1140
50	gtggagctgc	gctggacgcc	ccctcaggac	agcggggggc	gagaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgctg	aacagtgtctg	gcccagtgct	ggggaatg	ggccgtgtga	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgaccagtg	tgacagtgag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tcctgactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagccccc	caaggtgagg	1440
55	ctggagggcc	gcagcaccac	ctcgtcttagc	gtctcctgga	gcaccccccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtg	ggaagtacga	ggtcacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgccgca	ccgaggggtt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgagggcaact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtgggtcc	tgcttctggg	gctggcagga	gttggcttct	ttatccaccg	caggagaag	1800
	aaccagcgtg	cccggcagtc	cccggaggac	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 10 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagtcc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggg cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 15 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcatgtgca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cagcaggtga tgaagcccat caatgatggc ttccggctcc ccacacctat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgccccaaag 2700
 ttgctgaca cgtcagcat cctggacaag ctcatctgtg cccctgactc cctcaagacc 2760
 20 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctcgaggagg 2820
 gtgccccttc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccgggta cactgcccac gaggaaggtg tgagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttggggtgcg gctgcccggc caccagaagc gcatcgcta cagctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctgagctgct ctgtttctga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc cgagccttc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 35 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttactcttac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 40 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420
 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctactc aaatggatct tggggaccgt 480
 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacgggtacc catggactcc 660
 45 cagtccctgg ttgaggttag aggtcttctg gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780
 gctggctatg aagaaagagg ttttatgtgc caagcttgtc gaccaggttt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatggg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagacct tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctgcagagtt tggaactcacc aacaccacgg tgacagtgc agaccttctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggtgtgcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgcctg ggtcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaact actatgaaa gcaggaaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaatccga gccggaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccactctctg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtc tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctacca agctgttcat gagtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggctcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcatctggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aaggtttctg	atttcggact	ttcgcgtgtc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttatata	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcaggttg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	cccccccat	ggactgcccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatatc	tctaccttc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
	gttcccgtgt	aaa					2953
20							
	<210>	4					
	<211>	2784					
	<212>	DNA					
25	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	ephrin A4					
	<310>	XM002578					
30							
	<400>	4					
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaaccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	gggttatatt	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttccgg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatagaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaaag	360
	gggttttacc	tggtctttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtcctgttg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtcgcg	aatctggccc	agtttctctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatgggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgccatagca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaagt	gcccacccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctggtg	acccagcaa	gtgccgacct	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	cacccacacg	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
50	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggtg	aaccagatcg	gcccaatggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaacctctc	cacttctctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtcctt	ctgggtctctg	tctcgggcag	tgtggtgctg	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaaagc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggtg	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtgtg	ccaaagaaat	tgacgcaccc	1680
60	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggctg	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttcctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgacat	1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagatttaca	1980
	gtcattcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcatcgtga	tctggccgca	cggaacatcc	tggtgaacag	caacttggtc	2100
5	tgcaaaagtgt	ctgatttttg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagettac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgccctatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccccctc	aatggactgc	cccatgtcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccccgtga	ttctctgctg	tggtatcagt	gggagattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataaactta	cagctgctgg	ttataccaca	2640
	ctagagggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgct	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
	atggtttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attattttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
30	tttgcacaca	caggggaggc	gcaggctgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccacccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccagggtg	gccaaagtc	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttcta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttcctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttacc	agggtacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttggtttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgcctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgaat	660
40	ggttcagaat	tttctctctt	agtcgagggt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcaagaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccacg	gatgcactgc	agtgacaga	gagaatgggt	agtgcccat	780
	ggaaaatgta	ctcgcaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtcctc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgttaag	cgggtgcagt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gatttagagg	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgag	tggagtaatg	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttctgggc	aggaaccaga	gcatcccaat	ggagtcatca	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggttat	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgtctgtg	1680
	gttgctgtag	ctgggacat	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattggggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcagtg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacccaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggaccc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggt	1920
	gcaggagaaat	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccagggaa	aagagatggt	1980
	gcagtagcca	taaaaaccct	gaaagttggt	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaccaggt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgctagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
	tcaaatcaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
10	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggttacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcgagc	tggtacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	nbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrectrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrectrgn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmyesm	bmrnarnvndn	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsnmga	tggcccccgc	ccggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcgccggcgg	cgccacactg	cgtgtccgcg	gcgccggcgg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	ccggcgcgctc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgctctgggt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgccggcgtc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggtc	tctacctggc	cctccaggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcatctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tgggtgcctt	840
	ctcgagggca	gtgacggggg	ccgactcgtc	ctcactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcggcactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcgagg	gcgagtggct	960
45	cggtgccatc	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcgcgggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgctcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccctc	ccctggaccc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgccccct	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcaccgc	ccttctgccc	cagcagacaa	gcctgggtgca	1380
	ggccagccctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtaaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcgagc	1560
55	cagcgtctcg	tctgtgtggc	aggagccgca	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tcagagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	agggcgctac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgtcca	tcacgggctt	1860
60	ggtgggtgctt	ctgctcctgc	tcatctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gcgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

	cacctacgag	gagccaggcc	gggcgggccg	cagtttctact	cgggagatcg	aggcctctag	2100
	gatccacatc	gagaaaatca	tcggctcttg	agactccggg	gaagtctgct	acgggagggt	2160
	gcgggtgcca	gggcagcggg	atgtgcccg	ggccatcaag	gccctcaaag	ccggctacac	2220
	ggagagacag	aggcgggact	tcctgagcga	ggcgtccatc	atggggcaat	tcgaccatcc	2280
5	caacatcatc	cgctcgagg	gtgtcgtcac	ccgtggccgc	ctggcaatga	ttgtgactga	2340
	gtacatggag	aacggctctc	tggacacctt	cctgaggacc	cacgacgggc	agttcaccat	2400
	catgcagctg	gtgggcatgc	tgagaggagt	gggtgcccgc	atgcgctacc	tctcagacct	2460
	gggctatgtc	caccgagacc	tggccgcccc	caacgtcctg	gttgacagca	acctgggtctg	2520
	caaggtgtct	gacttcgggc	tctcacgggt	gctggaggac	gacccggatg	ctgcctacac	2580
10	caccacgggc	gggaagatcc	ccatccgctg	gacggcccca	gaggccatcg	ccttccgcac	2640
	cttctcctcg	gccagcgacg	tgtggagctt	cggcgtggtc	atgtgggagg	tgctggccta	2700
	tgggggagcgg	ccctactgga	acatgaccaa	ccgggatgtc	atcagctctg	tggaggaggg	2760
	gtaccgcctg	cccgcaccca	tgggctgccc	ccacgccctg	caccagctca	tgctcgactg	2820
	ttggcacaag	gaccgggcgc	agcggcctcg	cttctcccag	attgtcagtg	tcctcgatgc	2880
15	gctcatccgc	agccctgaga	gtctcagggc	caccgccaca	gtcagcaggt	gccccacccc	2940
	tgccttcgtc	cggagctgct	ttgacctccg	agggggcagc	ggtggcgggtg	ggggcctcac	3000
	cgtggggggac	tggctggact	ccatccgcat	ggggccgtac	cgagaccact	tcgctgcggg	3060
	cggatactcc	tctctgggca	tggtgctacg	catgaacgcc	caggacgtgc	gcgccctggg	3120
	catcacccctc	atggggcacc	agaagaagat	cctgggcagc	attcagacca	tgcgggccca	3180
20	gctgaccagc	accagggggc	cccgccggca	cctctga			3217
	<210>	7					
	<211>	1497					
25	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<308>	U83508					
30	<300>						
	<302>	angiopoietin 2					
	<310>	U83508					
35	<400>	7					
	atgacagttt	tccttttcctt	tgcctttcctc	gctgccattc	tgactcacat	agggtgcagc	60
	aatcagcgcc	gaagtcacga	aaacagtggg	agaagatata	accggattca	acatgggcaa	120
	tgctgcctaca	ctttcattct	tcagagaacac	gatggcaact	gtcgtgagag	tacgacagac	180
	cagtacaaca	caaacgctct	gcagagagat	gctccacacg	tggaaccgga	tttctctctc	240
40	cagaaacttc	aacatctgga	acatgtgatg	gaaaattata	ctcagtggct	gcaaaaactt	300
	gagaattaca	ttgtggaaaa	catgaagtcg	gagatggccc	agatacagca	gaatgcagtt	360
	cagaaccaca	cggctaccat	gctggagata	ggaaccagcc	tcctctctca	gactgcagag	420
	cagaccagaa	agctgacaga	tgttgagacc	caggtactaa	atcaaacttc	tcgacttgag	480
	atacagctgc	tggagaattc	attatccacc	tacaagctag	agaagcaact	tcttcaacag	540
45	acaaatgaaa	tcttgaagat	ccatgaaaaa	aacagtttat	tagaacataa	aatcttagaa	600
	atggaaggaa	aacacaaggga	agagtgggac	accttaaagg	aagagaaaaga	gaaccttcaa	660
	ggcttggtta	ctcgtcaaac	atatataatc	caggagctgg	aaaagcaatt	aaacagagct	720
	accaccaaca	acagtgtcct	tcagaagcag	caactgggagc	tgatggacac	agtccacaac	780
	cttgtcaatc	tttgactaa	agaagtggtt	ttactaaagg	gaggaaaaag	agaggaagag	840
50	aaaccattta	gagactgtgc	agatgtatat	caagctgggt	ttaataaaaag	tggaaatctac	900
	actattttata	ttaataatat	gccagaaccc	aaaaagggtg	tttgcaatat	ggatgtcaat	960
	gggggagggt	ggactgtaat	acaacatcgt	gaagatggaa	gtctagattt	ccaaaggaggc	1020
	tgggaaggat	ataaaatggg	ttttggaaat	ccctccgggtg	aatattggct	ggggaatgag	1080
	tttattttttg	ccattaccag	tcagaggcag	tacatgctaa	gaattgagtt	aatggactgg	1140
55	gaagggaacc	gagcctattc	acagtatgac	agattccaca	taggaaatga	aaagcaaaac	1200
	tataggttgt	atttaaaaagg	tcacactggg	acagcaggaa	aacagagcag	cctgatctta	1260
	cacgggtgctg	atttcagcac	taaaagtgc	gataatgaca	actgtatgtg	caaatgtgcc	1320
	ctcatgttaa	caggaggatg	gtggtttgat	gcttgtggcc	cctccaatct	aaatggaatg	1380
	ttctatactg	cgggacaaaa	ccatggaaaa	ctgaatggga	taaagtggca	ctacttcaaa	1440
60	gggcccagtt	actccttacg	ttccacaact	atgatgattc	gacctttaga	tttttga	1497

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<310> XM001924

10 <300>
<302> Tiel

<400> 8

atggtctggc	gggtgcccc	tttcttgctc	cccatcctct	tcttggtctc	tcattgtggc	60
gcggcgggtg	acctgacgct	gctggccaac	ctgcggctca	cggaccccc	gcgcttcttc	120
15 ctgacttgcg	tgtctgggga	ggccggggcg	gggaggggct	cggacgcctg	gggcccggcc	180
ctgctgctgg	agaaggacga	ccgtatcgtg	cgcaccccg	ccgggccacc	cctgcgcctg	240
gcgcgcaacg	gttcgcacca	ggtcacgctt	cgcggcttct	ccaagccctc	ggacctcgtg	300
ggcgtcttct	cctgcgtggg	cggtgctggg	gcgcggcgca	cgcgcgtcat	ctacgtgcac	360
aacagccctg	gagcccacct	gcttcagac	aaggtcacac	acactgtgaa	caaaggtgac	420
20 accgctgtac	tttctgcacg	tgtgcacaag	gagaagcaga	cagacgtgat	ctggaagagc	480
aacggatcct	acttctacac	cctggactgg	catgaagccc	aggatgggcg	gttcctgctg	540
cagctcccaa	atgtgcagcc	accatcgagc	ggcatctaca	gtgccactta	cctggaagcc	600
agccccctgg	gcagcgccct	ctttcggtc	atcgtgcggg	gttgtggggc	tgggcgctgg	660
gggccaggct	gtaccaagga	gtgcccaggt	tgcctacatg	gaggtgtctg	ccacgaccat	720
25 gacggcgaat	gtgtatgccc	ccctggcttc	actggcacc	gctgtgaaca	ggcctgcaga	780
gagggccggt	ttgggcagag	ctgccaggag	cagtgccag	gcatacagg	ctgccggggc	840
ctcaccttct	gcctcccaga	cccctatggc	tgctcttggt	gatctggctg	gagaggaagc	900
cagtgccaag	aagcttgctg	ccctggctat	tttggggctg	attgcccact	ccagtggcag	960
tgtcagaatg	gtggcacttg	tgaccggttc	agtggttgtg	tctgccccct	tgggtggcat	1020
30 ggagtgcact	gtgagaagtc	agaccggatc	ccccagatcc	tcaacatggc	ctcagaactg	1080
gagttcaact	tagagacgat	gccccggatc	aactgtgcag	ctgcagggaa	ccccctcccc	1140
gtgccccgca	gcataagact	acgcaagcca	gacggcactg	tgctcctgtc	caccaaggcc	1200
attgtggagc	cagagaagac	cacagctgag	ttcgaggctg	cccgtctggg	tcttgccgac	1260
agtgggttct	gggagtgcgg	tgtgtccaca	tctggcggcc	aagacagccg	gcgcttcaag	1320
35 gtcaatgtga	aagtgcccc	cgtgccccct	gctgcacctc	ggctcctgac	caagcagagc	1380
cgccagcttg	tggctctccc	gctggctctg	ttctctgggg	atggacccat	ctccactgtc	1440
cgcttgcact	accggcccc	ggacagtacc	atggactggg	cgaccattgt	ggtggacccc	1500
agtgagaacg	tgacgttaat	gaacctgagg	ccaaagacag	gatacagtgt	tcgtgtgcag	1560
ctgagccggc	caggggaagg	aggagagggg	gcctgggggc	ctcccaccct	catgaccaca	1620
40 gactgtcctg	agcctttgtt	gcagccgtgg	ttggagggct	ggcatgtgga	aggcactgac	1680
cggtgctgag	tgagctgggt	cttgcccttg	gtgcccgggc	cactgggtgg	cgacgggttc	1740
ctgctgcgcc	tgtgggacgg	gacacggggg	caggagcggc	gggagaacgt	ctcatcccc	1800
caggcccgcg	ctgccctcct	cagcggactc	acgcctggca	cccactacca	gctggatgtg	1860
cagctctacc	actgcaccct	cctgggcccc	gcctcgcccc	ctgcacacgt	gcttctgccc	1920
45 cccagtgggc	ctocagcccc	ccgacacctc	cacgcccagg	ccctctcaga	ctccgagatc	1980
cagctgacat	ggaagcacc	ggaggctctg	cctgggcca	tatccaagta	cgttgtggag	2040
gtgcagggtg	ctgggggtgc	aggagaccca	ctgtggatag	acgtggacag	gcctgaggag	2100
acaagcacca	tcatccgtgg	cctcaacgcc	agcacgcgct	acctcttcg	catgcggggc	2160
agcattcagg	ggctcgggga	ctggagcaac	acagtagaag	agtccaccct	gggcaacggg	2220
50 ctgcaggctg	agggcccagt	ccaagagagc	cgggcagctg	aagagggcct	ggatcagcag	2280
ctgatcctgg	cgttggtggg	ctccgtgtct	gccacctgcc	tcaccatcct	ggctgcccct	2340
ttaaccttgg	tggtcatccg	cagaagctgc	ctgcatcgga	gacgcacctt	cacctaccag	2400
tcaggctcgg	gcgaggagac	catcctgcag	ttcagctcag	ggaccttgac	acttaccggg	2460
cggccaaaac	tgcagcccga	gcccctgagc	taccagtgct	tagagtggga	ggacatcacc	2520
55 tttgaggacc	tcatcgggga	ggggaacttc	ggccaggcca	tccgggcca	gatcaagaag	2580
gacgggctga	agatgaacgc	agccatcaaa	atgctgaaag	agtatgcctc	tgaaaatgac	2640
catcgtgact	ttgcgggaga	actggaagtt	ctgtgcaaat	tggggcatca	ccccaacatc	2700
atcaacctcc	tgggggcctg	taagaaccga	ggttacttgt	atatcgctat	tgaatatgcc	2760
60 cctacggga	acctgctaga	ttttctgcgg	aaaagccggg	tcctagagac	tgaccagct	2820
tttgtctgag	agcatgggac	agcctctacc	cttagctccc	ggcagctgct	gcgtttcgcc	2880
agtgtgctgg	ccaatggcat	cagtagcctg	agtgagaagc	agttcatcca	cagggacctg	2940
gtgcccggga	atgtgctggg	cggagagaac	ctggcctcca	agattgcaga	cttcggcctt	3000

5 tctcgggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
gtccttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
gagctctatg aaaagctgcc ccagggttac cgcatggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
gcccagattg cgctacagct agggccgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
<211> 3375
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> TEK
<310> L06139

20 <400> 9
atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcctttc tggaactgtg 60
gaaggtgccca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggggac 180
tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttaca aaatgggttc 480
ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
gctcagcccc aggatgctgg agtgactcg gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
atttgccctc ctgggtttat ggggaaggacg tgtgagaagg ctgtgaaact gcacacgttt 780
ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtggc caagagggat gcaagtctta tgtgtctgt 840
ctccctgacc cctatgggtg ttctgtgcc acaggctgga agggctctgca gtgcaatgaa 900
35 gcatgccacc ctgggtttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtg 1020
gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
gtaaacagtg taaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggcgcgt acctactaat 1140
gaagaaatga ccctggtgaa gccggatggg acagtgtctc atccaaaaga ctttaaccat 1200
40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tctcccccc tgactcagga 1260
gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
gttaaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaacgtga ttgacactgg acataacttt 1380
gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
ctttctataca aaccctgtaa tcactatgag gcttgccaac atattcaagt gacaaatgag 1500
45 attgttacac tcaactattt ggaacctcg acagaatatg aactctgtgt gcaactgggtc 1560
cgctgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
atcggaactc ctcctccaag aggtctaaat ctcctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680
ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcgggtg 1800
50 ctacttaaca acttacatcc caggagcag tacgtgggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
gccaggggg aatggagtga agatctcact gcttggaacc ttagtacat tcttctctct 1920
caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttgga 1980
atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
55 ggcctagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa cataggggtca 2160
agcaacccag cgttttctca tgaactgggt accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
ctcggagggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggtc ctgctgggaat gacctgcctg 2280
actgtgctgt tggcctttct gatcataatt caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcagggact 2400
60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
tggaattgaca tcaaatcca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgtcgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

```

5      gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttgga 2640
      caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
      gccattgagt acgcgccccca tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
      gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
10     ctctttcact tgcgtgccga cgtggcccgg ggcatggact acttgagcca aaaacagtgt 2880
      atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
      gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
      ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
      gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
15     gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgcccagg gctacagact ggagaagccc 3180
      ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
      gagaggccat catttgccca gatattgtgt tccttaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
      acctacgtga ataccacgct ttatgagaag tttacttatg caggaattga ctgttctgct 3360
      gaagaagcgg cctag                                     3375

20     <210> 10
      <211> 2409
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens

      <300>

25     <300>
      <302> beta5 integrin
      <310> X53002

      <400> 10
30     ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
      ctctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
      gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cggaagccca 180
      cggctccatca cctctcgggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
      gagatagaga gccagccag cagcttccat gtccctgagga gcctgcccc ctgacagcaag 300
      ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
35     ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacaggttc gccagggtga ggactatcct 420
      gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
      cggagcctgg gcaccaaact cgcgaggag atgaggaagc tcaccagcaa ctcccggttg 540
      ggaattgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtag 600
      cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg tttccaaatt gcgtccctc ctttgggttc 660
40     cgccatctgc tgcctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaacacag 720
      aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
      gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaa atgacactgc atttgcgtgt gttcacaca 840
      gatgatgtgc cccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctgggtga gccacagat 900
      ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
45     tcccttgccct tgcttgagaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcaagt 1020
      acaaaaaacc atttatatgct gtacaagaat tttacagccc tgatacctgg aacaacgggt 1080
      gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
      atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
      actgctacct gccaaagtgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260
50     attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
      acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
      acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
      gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc cgggctacct gggcaccagg 1500
      tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
55     ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
      agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
      aacaagggag tcctctgctc aggcctggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
      gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
      gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcca atgcacggag 1860
60     ccgggggcct ttggggagat gtgtgagaag tccccacct gcccgatgc atgcagcacc 1920
      aagagagatt gcgtcgagtg cctgtgctc tactctggga aacctgacaa ccagctctgc 1980
      cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

```

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtcctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcc tgaccatcct cctggctgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctctgggcta tctggaagct gcttgctacc atccacgacc ggagggagt tgc aaagttt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagtcca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

<400> 11

20 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcggtt gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctccctgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgct tgggtgctctg atgaggccct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagtgaggc ccgagtacta gaggacaggc ccctcagcga caagggtctc 300
 25 ggagacagct ccaggtcac tcaagtcagt cccagagga ttgactccg gctccggcca 360
 gatgattcga agaatttctc catccaagtg cggcagggtg aggattaccc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgac tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccacca gatgcgaaag ctcaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcatttgtgg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aaccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgccatgt ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accaggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg cccagaggg tggctttgat gccatcatgc aggctacagt ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcattccac ttgctggtgt ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgc tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagtgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgtatgg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caaggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtgggctt caaggacagc ctgatcgtcc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 tttgagtgtg gggatatgcc ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtca 1500
 45 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgct 1560
 tgcagccagc ggggcgagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgtctcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cagcgtact gacacctgca tgtccagcaa tgggtgtgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacctgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag cttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctgc tctcagtgat gggggccatt ctgtcatttg gccttgccgc cctgtctcatc 2220
 tggaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaaattga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggcttttc cgccggggcg acggctgcgc ctccggctccc ggggctccc gcttcttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgcccag 120
tactctggcc ccgaggggaag ttacttcggc ttccgcgtgg atttcttcgt gccacgcgcg 180
tcttcccggg tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggctct caaatgtgac tggctctcta cccgccgttg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggg ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccattgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 cttgggtggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatatt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaaatgggt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtggca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tgggaagatc acaggcttga acgcagtccc atctcaaatc 1260
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctatto aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggttagat 1380
cgagctatct tatcacgggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggtct tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggtt aaactcaagc aaaaggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtcccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgtgac agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgate aaaagaagat ctatatggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gttcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa tgcgtgactc tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggtgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtgta tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctggctc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagtgtga 2280
tctcacaaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtctt 2340
gatcatatct ttcttcgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagtgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggctc aagttcatc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaaatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatc atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacct 2580
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaac actgaaaaga atgacacggg tgccgggcaa 2640
ggtagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagttgc tcagtgtctg aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760
agaggaaaga gtgcaatctt gtactgtaa tcaattactg ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaattcttc aattgaggat atcaccaact ccacattggg taccactaat 2940
tttccttata agaatcttcc aattgaggat atcaccaact ccacattggg taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcgcccatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatgggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
 <211> 402
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 10 <310> AF000177

 <400> 13
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
 aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 ggtctttcca ttcctcagag agatactctt gatgagtact aa 402
 20

 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 30
 <400> 14
 atggcccga gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 acaagggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgt acagaaatag ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
 cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatctg 660
 atggggtttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
 aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctctaattgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccg accacaccag acctcatgga 1020
 gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 50 cctggctccc tacctgaaga aagcgctctg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattcttg ataattgtta gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc tttcttaact 1260
 tccaccccc tcatgtgtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccctag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacggctccc tgaagatgct acctcagaca cctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaacttct 1620
 ttctgtctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agtcccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acagggtccct ggcgagcccc 1800
 ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccgagac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgct cctggctccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccgggtttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg ccggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gccagccct cccgctgatc cccagccag cggctcgcaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcatttct gccatttgg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgccca tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtgcc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgagggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtccctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagagggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgtctg cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgtcctt tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccg cgcagcgccc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60
ccgcccctcg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgcggtctac 120
tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgccgctg 240
60 ccgcccggcg agcgcagtgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttcttc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggtg cgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642
 5
 <210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787
 15
 <400> 18
 atggcgggcg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccgagg ggctctacac gtgcaggatg acgtgaacga ctatctggat 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggatg acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggagc agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaaggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagc tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgagggg 600
 gagaaccctc aggtgccccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctctcatga cgttcttgge ctcctag 717
 30
 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784
 40
 <400> 19
 atgcggctgc tgccctctgct gcggactgtc ctctgggccc cgttctctcg ctccccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc caggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggcccc tggggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 45 ccaggctatg agtctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgcccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccaggtgtct gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagcccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttctgt tctgcgaatt 600
 ctgtga 606
 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 55
 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962
 60

<400> 20						
	atgtttgcacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctggatgtg	tgtgttcagc 60
	caggaccggg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac 120
	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatgtt 180
5	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgtcctctac 240
	atggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg 300
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc 360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacactccc 420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaagggtcc	tgtctaaaag	tcaaagtctt	tgtgagacca 480
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtggt	catgatcgtg	ttttcgatgt	taacgacaaa 540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccgc 600
	ggcgagaacg	cggcacaaaac	accaaggata	cccagccgcc	ttttggcaat	cctactgttc 660
	ctcctggcga	tgcttttgac	attatag			687
<210> 21						
<211> 2955						
<212> DNA						
<213> Homo sapiens						
<400> 21						
	atggccctgg	attatctact	actgctcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa 60
	acgttaattg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggct	ggacggccaa	tcctgctgcc 120
	gggtgggaag	aagtcagtg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccaggtg 180
25	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggctgctca	ccacctcat	caaccggcgg 240
	ggggcccatc	gcatctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct 300
	aatgtcccag	gatcctgcaa	ggagaccttc	aacttgtatt	actatgagac	tgactctgtc 360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctgggtc	gaggccccct	acctcaaagt	agacaccatt 420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccagggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca 480
30	gaagtcagga	gctttggggc	tcttactcgg	aatgggtttt	acctcgcttt	tcaggattat 540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg 600
	caaaattttg	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tctgggtgatt 660
	gctcggggca	catgcacccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc 720
	aacgggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggctatgag 780
35	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa 840
	gctgaaggct	gctcccactg	cccctccaac	agccgctccc	ctgcagaggc	gtctcccac 900
	tgacacctgc	ggaccgggta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgact 960
	agcgtcccac	caggtccccg	caatgttatc	tccatcgcca	atgagacgtc	catcattctg 1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacaggtggg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc 1080
40	aaaaagtgcc	gggcagaccg	ccggagctgc	tcccgcgtgtg	acgacaatgt	ggagtttgtg 1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgcg	gtctccatca	gcagcctgtg	ggccccacac 1200
	ccctacacct	ttgacatcca	ggccatccaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttcccccca 1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccaccgt	tcccatcatg 1320
	caccaagtca	gtgccactat	gaggagcate	accttgtcat	ggccacagcc	ggagcagccc 1380
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac 1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg 1500
	gtatatgtgg	tacaggtgcg	tgcccgcact	gttgctggct	acggcaagtt	cagtggcaag 1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgccc 1620
	ctgattgctg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgtccttggg	ggccatctct 1680
50	atcgtctgtg	gcaggaaaacg	ggcttatagc	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag 1740
	cattacagca	caggccgagg	ctccccaggg	atgaagatct	acattgaccc	cttcacttat 1800
	gaggaatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa 1860
	attgaagagg	tcacgcggagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaaggggcg	tttgaaactg 1920
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggtg	ctcggagaag 1980
55	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatggggc	agttcgacca	tcctaacatc 2040
	attcgcctgg	agggtgtggg	caccaagagt	cggcctgtca	tgatcatcac	agagttcatg 2100
	gagaatgggt	cattggattc	tttctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag 2160
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat 2220
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctgggtcaaca	gtaacctggg	gtgcaagggtg 2280
60	tcggactttg	gcctctcccc	ctacctccag	gatgacacct	cagatcccac	ctacaccagc 2340
	tccttggggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctaccgcaag 2400
	ttcacttcag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgtca	tgtgggaagt	catgtcattt 2460

ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccacccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgcggaga ttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggcaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
 5 cccctgctcg accgtccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacaggggac agcttctctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca ccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtccacca 2940
 acggcaatgg catga 2955
 10
 <210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens
 <400> 22
 atggctctgc ggaggtctgg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
 gaaacgctaa tggactccac tacagegact gctgagctgg gctggatggt gcatcctcca 120
 20 tcaggggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 ccagcgtgc ctggtcctct caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg cccccgcatc 600
 atccagaatg gcgccatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggcggttg agaatggcac cgtctgccga gggtgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggac 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggtactact agagcagacc tggacccctt ggacatgcc 960
 tgcacaacca tccccccgc gccccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctcctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggt gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagtc acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc accaaccagg cagctccatc ggcagtgtcc 1320
 40 atcatgcac aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtca ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca gccaccgtgg caggctacgg gcgctacagc 1560
 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa ccgagtagc agacaagcat ccaggagaag 1620
 45 ttgccactca tcatcggtc ctcggccgct ggccctggtc tccctcattgc tgtggttgtc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acggggggtt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgtcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920
 50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggccaagt cgaccatccc 2040
 aacgtcatcc acctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcacagg 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 55 aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctggctctg 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt ctgagggacg atacctcaga cccacctac 2340
 accagtgcct tgggcggaaa gatcccatc cgtggacag ccccggaag catccagtac 2400
 cggaaagtcca cctcggccag tcatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 tcctatgggg agcggcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccatttag 2520
 60 caggactatc ggctgccacc gccatgggac tgcccagcgc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagtctg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggctggagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggtttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tccgggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccagggtga	tcggggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtcctg	tggaggcca	gccactcgcc	aggaggccac	ggggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gcccgcgcgc	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgcccggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaaag	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccagggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggcttcgca	cgggggttcat	ctggcggcgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggg	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	ctcctcccc	cttctggatg	gagaacccct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcaccgatg	agagcttctc	gcccgtggat	gcccgcgcgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcgagc	540
	tttggggccac	tttccaaggc	tggcttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgcttgcgatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttgcga	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcgag	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtgatgg	tgctgtggg	tgctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaag	840
	gagtcacagt	gcccgccttg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggccc	900
	tgcttcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	cggccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgctgttac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgtcoa	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gctgttcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacgtg	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaatatcac	cacaaaccag	gctgccccgt	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagctcc	gtgcccgcac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtgggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgcttcagga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtag	1800
	attgtccttg	gaatgaaggt	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaaggga	gatcgacgtg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggaat	ttggggaagt	gtgccgtggt	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttcccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccggct	cgagggcgtg	2100
	gtcaccaaaa	ctcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaataactg	cgccctggac	2160
	tccttctctc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggctatcc	agctgggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaa	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttctctg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccactccgt	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgtg	2460
	gtctggagct	accgaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagctc	ggcatgtcac	agccctcctc	ggaccgcacg	2760

	gtcccagatt	acacaacctt	cacgacagtt	ggtgattggc	tggatgccat	caagatgggg	2820
	cggtacaagg	agagcttcgt	cagtgcgggg	tttgcattct	ttgacctggt	ggcccagatg	2880
	acggcagaag	acctgctccg	tattgggggtc	accctggccg	gccaccagaa	gaagatcctg	2940
	agcagtatcc	aggacatgcg	gctgcagatg	aaccagacgc	tgctgtgtga	ggtctga	2997
5							
	<210> 24						
	<211> 2964						
	<212> DNA						
10	<213> Homo sapiens						
	<400> 24						
	atggagctcc	gggtgctgct	ctgctgggct	tcgttggccg	cagctttgga	agagaccctg	60
	ctgaacacaa	aattggaaac	tgctgatctg	aagtgggtga	cattccctca	ggtggacggg	120
15	cagtgggagg	aactgagcgg	cctggatgag	gaacagcaca	gcgtgcgcac	ctacgaagtg	180
	tgtgaagtgc	agcgtgcccc	gggcccaggcc	cactggcttc	gcacaggttg	ggtcccacgg	240
	cggggcgccg	tccacgtgta	cgccacgctg	cgcttcacca	tgctcgagtg	cctgtccctg	300
	cctcgggctg	ggcgctcctg	caaggagacc	ttcaccgtct	tctactatga	gagcgatgcg	360
	gacacggcca	cggccctcac	gccagcctgg	atggagaacc	cctacatcaa	ggtggacacg	420
20	gtggccgcgg	agcatctcac	ccggaagcgc	cctggggccg	aggccaccgg	gaagtgtaat	480
	gtcaagacgc	tgctgtctgg	accgctcagc	aaggctggct	tctacctggc	cttccaggac	540
	caggggtgcct	gcatggccct	gctatccctg	cacctcttct	acaaaaagtg	cgcccagctg	600
	actgtgaacc	tgactcgatt	cccggagact	gtgcctcggg	agctggttgt	gcccgtggcc	660
	ggtagctgcg	tggtggatgc	cgcccccgcc	cctggcccca	gccccagcct	ctactgccgt	720
25	gaggatggcc	agtgggcca	acagccggtc	acgggctgca	gctgtgctcc	ggggttcgag	780
	gcagctgagg	ggaacaccaa	gtgccgagcc	tgtgccagg	gcaccttcaa	gccccgtgca	840
	ggagaagggt	cctgccagcc	atgccagcc	aatagccact	ctaaccacat	tggatctgcc	900
	gtctgccagt	gcccgcctcg	ggacttcggg	gcacgcacag	acccccgggg	tgacacctgc	960
	accacccctc	cttcggctcc	gaggagcgtg	gtttcccgcc	tgaacggctc	ctccctgcac	1020
30	ctggaatgga	gtgccccctt	ggagtctggt	ggccgagagg	acctcaccta	cgccctccgc	1080
	tgccgggagt	ggcgaccggg	aggctcctgt	gcgcctcgcg	ggggagacct	gacttttgac	1140
	cccggccccc	gggacctggt	ggagccctgg	gtggtggttc	gagggctacg	tccgacttcc	1200
	acctatacct	tgaggtcac	tgcatgaaac	ggggtatcct	ccttagccac	ggggcccgctc	1260
	ccatttgagc	ctgtcaatgt	caccactgac	cgagaggtac	ctcctgcagt	gtctgacatc	1320
35	cgggtgacgc	ggtcctcacc	cagcagcttg	agcctggcct	gggctgttcc	ccgggcaccc	1380
	agtggggcgt	ggctggacta	cgaggtcaaa	taccatgaga	agggcgccga	gggtcccagc	1440
	agcgtgcggt	tcctgaagac	gtcagaaaaa	cgggcagagc	tgccgggggt	gaagcgggga	1500
	gccagctacc	tggtgcaggt	acgggcgcgc	tctgaggccg	gctacggggc	cttcggccag	1560
	gaacatcaca	gccagaccca	actggatgag	agcaggggct	ggcgggagca	gctggccctg	1620
40	attgcgggca	cggcagtcgt	gggtgtggtc	ctggctcctg	tggtcattgt	ggtcgcagtt	1680
	ctctgcctca	ggaagcagag	caatgggaga	gaagcagaat	attcggacaa	acacggacag	1740
	tatctcatcg	gacatggtac	taaggtctac	atcgaccctt	tcacttatga	agaccctaata	1800
	gaggctgtga	gggaatttgc	aaaagagatc	gatgtctcct	acgtcaagat	tgaagaggtg	1860
	attggtgcag	gtgagtttgg	cgaggtgtgc	cgggggcggc	tcaaggcccc	agggagaag	1920
45	gagagctgtg	tggaatcaa	gaccctgaag	ggtggctaca	cggagcggca	gcggcgtgag	1980
	tttctgagcg	aggcctccat	catggggccag	ttcgagcacc	ccaatatcat	ccgcctggag	2040
	ggcgtggtca	ccaacagcat	gcccgtcatg	attctcacag	agttcatgga	gaacggcgcc	2100
	ctggactcct	tcctgcccgt	aaacgacgga	cagttcacag	tcatccagct	cgtgggcatg	2160
	ctgcccgggca	tcgcctcggg	catgcggtac	cttgccgaga	tgagctacgt	ccaccgagac	2220
50	ctggctgctc	gcaacatcct	agtcaacagc	aacctcgtct	gcaaagtgtc	tgactttggc	2280
	ctttcccgat	tcctggagga	gaactcttcc	gacccacctt	acacgagctc	cctgggagga	2340
	aagattccca	tcagatggac	tgccccggag	gccattgcct	tccggaagtt	cacttccgcc	2400
	agtgatgcct	ggagttacgg	gattgtgatg	tgggaggtga	tgtcatttgg	ggagaggccg	2460
	tactgggaca	tgagcaatca	ggacgtgatc	aatgccattg	aacaggacta	ccggctgccc	2520
55	ccgccccag	actgtcccac	ctccctccac	cagctcatgc	tggactgttg	gcagaaagac	2580
	cggaatgccc	ggccccgctt	cccccaggtg	gtcagcgccc	tggacaagat	gatccgggac	2640
	cccgcctacc	tcaaaatcgt	ggcccgggag	aatggcgggg	cctcacaccc	tctcctggac	2700
	cagcggcagc	ctcactactc	agcttttggc	tctgtgggcg	agtggcttcg	ggccatcaaa	2760
	atgggaagat	acgaagcccc	tttcgcagcc	gctggctttg	gctccttcga	gctggtcagc	2820
60	cagatctctg	ctgaggacct	gctccgaatc	ggagtacttc	tggcgggaca	ccagaagaaa	2880
	atcttgccca	gtgtccagca	catgaagtcc	caggccaagc	cgggaacccc	gggtgggaca	2940
	ggaggacggg	ccccgcagta	ctga				2964

<210> 25
<211> 1041
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-B1
10 <310> NM004429

<400> 25
atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
15 aacccaagt tcctgagtgga gaagggcttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cgccctatg agtactaca gctgtacctg 240
gtgcggcctg agcaggcagc tgccctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggccctgg tagtcggggc 600
tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggcca 660
ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
25 ttccggctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttcctgtcga tcatcatctt cctgacggtc 780
ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgcctc 840
tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccggtg 1020
30 aacatctact acaagggtctg a 1041

<210> 26
<211> 1002
35 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>

<400> 26
atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
agaactgcga ttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaactoc 120
aaattttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
45 atttgcccca aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agttttatag 240
gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
tgtgccaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaatggg 420
tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccagggaataa agatccaaca 540
50 agacgtccag aactagaagc tgggtacaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
aaaccaaatc cagggttctag cacagacggc aacagcgccg gacattcggg gaacaacatc 660
ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
atcatcatca cgtcgtgtgt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccacaagc cagcggcaac 840
55 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgttaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
tgccctcact acgagaaggc cagcggcgag tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
atgccccgc agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

60 <210> 27
<211> 1023
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```
5 atgggggcccc cccattctgg gccgggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
  gttttgggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggcgaaataag 120
  aggttccagg cagaggggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
  ctctgcccccc gggcccggcc tccctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
  ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
  ctctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaatac tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
  tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
  atgaagggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
  gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
  gagaacctgc caggtgaccc caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctg 660
15 cccctccca gcatgcctgc agtggtggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttctg 720
  ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagagc ggcgggcca gccttcggag 780
  agtcgccacc ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggctt ggggggtgga 840
  ggtgggatgg gacctcggga ggtgagcct ggggagctag ggatagctct gcggggtggc 900
  ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggta ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
  tga 1023
```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```
35 atgcgcgcgc ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
  gtgtgcccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
  cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccttgg 180
  gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaagagctg 240
  gtggcccagag tctgtcagag gctgtgcgag cgcgccgcca agaactgctt ggccttcggc 300
  ttgcgctgc tggacggggc ccgcgggggc ccccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggt gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct gggggtgctg 420
  ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cacgtgcgc gctctttgtg 480
  ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgcgggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
  gccactcagg ccgcggcccc gccacacgct atgggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
  cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggagc tgccagccga agtctgccgt tgcccagag gccagggcgt 720
  ggcgctgccc ctgagccgga gcggagcccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccggggc 780
  aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
  gaagccacct ctttggaggg tgcgctctct ggcacgcgc actccaccc atcctggggc 900
  cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cacgtccctg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgcga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
  ctgcggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
  gtggagacca tctttctggg ttccaggccc ttcagccag ggactcccc caggttggcc 1140
  cgctgcccc agcgtactg gcaaattgcg cccctgttcc tggagctgct tgggaaccac 1200
  gcgcagtgcc ctacgggggt gctcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggct ctgtggcggc ccccaggag 1320
  gaggacacag acccccgtcg cctggtgcag ctctccgccc agcacagcag cccctggcag 1380
  gtgtaccgct ctgtgcgggc cggctggtgc cccagggcct ctggggctcc 1440
  aggcacaacg aacgccgctt cctcaggaa accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
  gccaaagctct cgtgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgttggctg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
  ctggccaaag tctgcactg gctgtacgtc tcgagctgct caggtcttcc 1680
  ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740
```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcgggaag cagagggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggcg cggcgccccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040
 ctgggcctgg acgatatacca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggcccag 2100
 gaccgcgccg ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 ccccaggaca ggctcacgga ggtcatcgcc agcatcatca aacccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgcccgtgg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggcttcaag 2280
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcacatgag agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttcccta cgttcatgt gccaccacgc cgtgcgcatc 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgctgggat tggcggggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttgggta cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgctt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg ccacgcgctt attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgtag gtgaacagcc tccagacggt gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttgga gaacccaca ttttccctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 25 tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtggg ggccaagggc 3180
 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacttacgtg cactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagtggga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgatc caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180
 45 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggctcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tgggaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgttaa 567

<210> 30
 <211> 3840
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> mdr-1
 60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taactgaac	60
	aataaaagt	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atggtggtgg	gaactttggc	tgccatcatc	180
5	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtggttgag	aaatgacaga	tatctttgca	240
	aatgcaggaa	atcttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attggtgctg	gggtgctggt	tgctgcttac	attcaggttt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atctacacgt	gggtggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggaact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tgagagacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tggaataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatatct	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	ttctcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaag	cagtggtgtg	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacagga	gggatgggtc	agtgtgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcatttgt	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gacgcgcat	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	gggtcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaagtattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttggtggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttatagggtg	ttttacaaga	2220
	attgttgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactattt	gtttctagcc	2280
	cttggaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatctctc	atctatggtt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttggtgg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtattt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccacccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtggctccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtgggtgta	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaactc	agctctctgg	tgccagaaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttgtt	agacagcctc	atatttttgt	tttgatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatgggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgata gtgcgcttgt gggagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggatgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccctcccg gctgcccggg ctccaatggg 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttcctg aaatgctgca acaccacaa atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcca catgccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tcctcagcct ggccctgccc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaataa ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggttgat ccgggggacc cctttgccct tcctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggccagtgt gccgacctct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgt tgccgctgtt gtgtgtgtgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318

<210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcagggt agcccaggac acagaggagg ttttccgag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtctc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgctt cgtggtcgac 480
ttcatgctgc atcatgcat tgcgggtggt attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtaacgaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> Bax alpha
<310> L22473

<400> 33
10 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttggggacggc 480
ctctctcct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

20

<210> 34
<211> 657
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> Bax beta
<310> L22474

30

<400> 34
atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
gaggcaccgg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
35 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
40 ctctcaagc ctctcacc ccaccaccgc gccctacca ccgcccctgc cccaccgtcc 540
ctgccccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt ttctcttacg tgtctga 657

45

<210> 35
<211> 432
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50

<300>
<302> Bax delta
<310> U19599

<400> 35
55 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccc tggacacaga ctccccccga 120
gagggtcttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggtg 240
ccggaactga tcagaaccat catgggctgg acattggact tcctccggga gcggctgttg 300
60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
tggcagaccg tgaccatctt tgtggcgagg gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt ccggggagca gccagagggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtggtctca agcgcacggt ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgtctcaagg ctggcggtgaa atggcggtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 30 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgagggc agaaggggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgaccc 180
 ttctctgata tggcgggtca gctgcatgtg accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 cagggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgagg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcatacgtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> HIF-alpha
 50 <310> U22431

 <400> 38
 atggaggggc ccggcgggcg gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatatt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttgtt 300
 atgggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtga caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
 caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtt ccctaactag ccgaggaaga 540
 actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgact gcacaggcca cattcacgta 600
 tatgatacca acagtaacca acctcagtgt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
 5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
 actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
 gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
 gctttggact ctgatcatct gacccaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
 accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
 10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
 gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
 cttaaacccg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
 gaagatacaa gtacccctt tgacaaaact aagaaggaa ctgatgcttt aactttgctg 1200
 gccccagcc gtggagacac aatcatatct tttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
 15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320
 gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
 ccacttcgaa gtagtgtgta ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
 ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
 20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
 gctgaagaca cagaagcaaa gaaccatttt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
 atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttcctt cgatcagttg 1740
 tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
 gtattccagc agactcaa atacaagaacct actgctaag ccaccactac cactgccacc 1860
 25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
 tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagt ccacatcat accatataga 1980
 gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040
 gaaaaatctc atccaagaag ccctaactgt ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
 30 gttcttgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgtca gagaaagcga 2160
 aaaaatggaac atgatgggtc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
 ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
 agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
 agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
 gaagttaatt gctctataca aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
 35 gctttggatc aagttaactg a 2481

<210> 39
 <211> 481
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID1
 45 <310> X77956

<400> 39
 atgaaagtcg ccagtggcag caccgccacc gccgccgcgg gccccagctg cgcgctgaag 60
 gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagcag gtgggtgcgt gtctgtctga gcagagcgtg 120
 50 gccatctcgc gctgcggggg cgccggggcg cgctgctcgt ccctgctgga cgagcagcag 180
 gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tggtactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
 accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
 atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggccga 360
 gggctgcccg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
 55 gaggcggcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaa 480
 a 481

<210> 40
 60 <211> 110
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaagcctt cagtcccggt aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
ggcggcggcg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcggccg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctgggtgcc 240
25 accatcccg ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccggccc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcccg gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
35 <213> Homo sapiens

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aagggtgaaga tgcacacccat gtcttcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagcccac aggggtatggc 240
tccagcagtc ggaggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgcc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgaggat acctgcccc tggtctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccggggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaa gcggcccccg 240
 cccattcggg ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcattttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggagggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttgagtg cgcctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagcccg agaagagacc ctctttttac caccctgagt agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gaggtagcat 180
 25 cctgctgtgg caccgatgcg tgtggactca gacaatgcac acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tcctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atggcgcttc cgggtgcgat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 45 gagcttgtcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagcccca caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaag gatgcccagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cagcagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggagggtgat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tctccttggg tatgccttac cacatccgct ccactcctga catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgaccat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctgt gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgccac tgcctgtgg ttcaaagaca accgcacctt gggcgactcc 1080
 agcgcgtggc aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccgggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttgcgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

```

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt cccagtgctg 1260
gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
atgccccagc cgaacatcat ctggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
ctgccgcccc cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
5 acgtactggg agggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctct gcagcacgtg 1500
gatcgggcac tgtcggtgag ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga cacgcaggag 1560
gtcatcgctg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
ctgggtgggtg tcaccatcat ctcccttatc atccctcatc tgctttggca gaagaagcca 1680
cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
gtgctggggc gacccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cacggttcat 1860
ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
    <211> 1176
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

20 <300>
    <302> TGFbeta1
    <310> NM000660

    <400> 46
25 atgccgcct cccgggtgag gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
   ctgacgcctg gccgcgcggc cgcggggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
   gtgaagcggg agcgcacatga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
   agccccccga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
   tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
30 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaacca caacgaaatc 360
   tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
   cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tccggggcag agctgctgt gctgaggagg 480
   ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
   cgatacctca gcaaccggct gctggcaccg agcgactcgc cagagtgggt atcttttgat 600
35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
   agcgcctcat gtcctgtgta cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
   actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcoatgga tgaaccggcc tttcctgctt 780
   ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
   ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgtcg gcagctgtac 900
40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
   aacttctgcc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
   ctggccctgt acaaccagca taaccgggag gcctcggcgg cgcctgtgctg cgtgccgagc 1080
   cgctgggagc cgctgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaagggt ggagcagctg 1140
   tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

45 <210> 47
    <211> 1245
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> NM003238

55 <400> 47
   atgcactact gtgtgctgag cgcttttctg atcctgcacg tggtcacggg cgcgctcagc 60
   ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
   cgccggcgaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
   aaggcgagcc ggagggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgac 300
   aaggaggttt acaaaataga catgccgccc ttcttcccct ccgaaaatgc catcccgcgc 360

```

```

actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
5 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtacat ctaataatta catcatocca 720
aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggatttg atggcacctc cacatatacc 780
agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact aggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtgaaat ggatacacga acccaaagg 1020
tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48
<211> 1239
20 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

<300>
<302> TGFbeta3
25 <310> XM007417

<400> 48
atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
30 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctgaggctca ccagccccc tgagccaacg 180
gtgatgacct acgtccccta tcaggctctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcaccaggg aaaacaccga gtcggaatac 300
tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcgaggca caacgaactg 360
gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctgagtgagg 420
35 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccagc 480
tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
cgtggagatc tgggggcgcct caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaatectc 840
atgatgattc cccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
gctttggaca ccaattactg ctccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45 gccaaactct gctcaggccc ttgcccatc ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
gtgctgggac tgtacaacac tctgaacctt gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140
caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccaa agtggagcag 1200
ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

50 <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

55 <300>
    <302> TGFbeta2
    <310> XM003094

60 <400> 49
atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tgcctctgtg gacgcgtatc 60
gccagcacga tcccaccgca cggtcagaag tcggttaata acgacatgat agtactgac 120

```

aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaat ttt gtgatgtgag attttccacc 180
tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
5 tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
gatgagtga atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
ttgctagtca ttttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gagtccaacc 600
tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
10 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
ctgctgccc a ttgagctgga caccctggtg gggaaaggct gctttgctga ggtctataag 780
gccaagtga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840
tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
15 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
ctccacagt atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttgggctt 1200
tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
20 actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
caccctgtg tcgaaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500
cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
25 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gcccagtggt tggcagaacg cttcagtgag 1620
ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
<211> 609
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> TGFbeta3
<310> XM001924

<400> 50

40 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
agtcccaaga gactgcactt tcctatccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctcttcc tacagtgtga gctgacgctg 180
tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
45 aagccccttg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
gaaccaaate caatttctcc accaatttcc catggtctgg acaccctaac cgtgatgggc 420
attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttggt gtacatctat 480
tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcgga 540
aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
50 acggcctag 609

<210> 51
<211> 3633
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> EGFR
60 <310> X00588

<400> 51

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaa	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcatatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcccttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	ggactgaagg	agctgcccc	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcggttc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	acaaaaatca	tctgtgcccc	gcagtgtccc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgaggctgct	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctggtc	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aagtgacact	gccccccact	catgctctac	aaccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccgagggca	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	ggatttggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aaactgcacct	ccatcagctg	cgatctccac	atcctgccgg	tggtcatctt	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgtgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgcaagt	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgtccctcca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataatct	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttctgtc	tccccgagg	gctgtggggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgctggtg	caagtgcagg	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtctgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccaccca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccc	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctgg	ctggaagtac	gcagacgccc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggtcttg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tcctcttgct	gctggtgggtg	1980
	gcccctgggga	tcggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcgggaagg	cacgtgcggg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaat	gctgggctcc	2160
	ggtgcgttgc	gcacggtgta	taagggaact	tgatcccg	aagggtgaga	agttaaaaat	2220
	cccgctgcta	tcaaggaaat	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatcctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgctc	gctgggcatc	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtaac	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaaag	gcataaacta	cttgaggagc	cgtcgcttgg	tgaccgcgca	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagattttgg	gctgggcaaaa	2580
	ctgctgggtg	cggagagaga	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgtatg	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagg	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaaagg	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggtgatag	acgcagatag	tcgccccaa	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccagg	acccccagcg	ctacctgtgc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccc	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcctgagctc	tctgagtgca	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gtagaaaatg	ggctgcaaa	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgccct	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcc	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaa	3300
	cccgctggct	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaaccc	cgcgccagc	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccca	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccc	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtcc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgcacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448
10

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttggc ccccgagacc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120
accacactgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
15 gaactcacct acctgccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggagggtg 240
cagggtacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tcccactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggcctgtgt agacaatgga 360
gacccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
20 ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgtg gctggggaga gatttctgag gattgtcaga gctgacgcy cactgtctgt 660
gccggtggct gtgcccgctg caaggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtgt 720
gctgccggct gcacggggcc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctgggtcacct acaacacaga cacgtttgag 840
tccatgcccc atcccagagg ccggtataca ttccggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgaccctcg tctgcccct gcacaaccaa 960
gagtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccg 1020
gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtg gggcagttac cagtgcacat 1080
30 atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tatctctcag catggccgga cagcctgctt 1260
gacctcagcg tcttcacaga cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
tactcgtgta ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
35 ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacaccacc tctgtctcgt gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtgggcga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaacca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtgc 1620
gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc ccaggaggat atgtgaatgc caggcactgt 1680
40 ttgcccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc cttctgctgt ggcccgtgcy 1800
cccagcgggt tgaaaacctg cctctcctac gggccatct ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcagtgc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctgtctctgc ggtggttggc 1980
45 attctgctgg tcgtggtctt gggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
aggaagggtg aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
cctgatgggg agaattgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
50 cccaagacca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtg tggctggtgt gggctcccc 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgctgt acatccacgg tgcagctggt gacacagctt 2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaaac gccgacgctt gggctcccag 2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
ctcgtacaca gggacttggc cgtcgggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccacaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcgggtccac 2700
caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttggatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagtgtgtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
aggagacccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tggagaagaa acgactcggt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctcca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atggtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagttat tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagtctt ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcttc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgttg cacaggggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccgc tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtgga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtaccacac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tactgaaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatggggcga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgct gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcacc agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatgggtcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaaa gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgccg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgag agccccgggg 60
 cagccggccg gtgtcgccgc agcgccgcgt gtgtcccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc gggggcgccg ccgcgcggcc 180
 ggaccgcgcc ccggagcctc agctcaaaag catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtct tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgctcgt ctggccgggc ctggtacctc ggccctggaca aggaggggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccaacttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtcccagagg cctccccttc 660
 cagtcacctc gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

30 <400> 57
 atggctgctg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggccaggcag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgctggccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 .tgccagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccgggtgagg ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
 cagggtactt tcctgcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaaggga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccactctgt accgccagca agaatacagg cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcggttcaa ggaaaagttc tggaaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

55 <400> 58
 atggcgccg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctacgcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaaac tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacttgag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 5 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt ctgcgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggttcc tgaacgagcg cctggggcaa 120
 20 atcgagggga agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg cccacctgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgccc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttcgggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca cccggggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaaactc agggggagaa tcaccgctct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 45 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctgggtc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgcccag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttcctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcg cgaggatggg 240
 gacaagtatg ccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcac gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggcccgcg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacacctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgaggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccgggcgcc ccctcgctt ctccgacgcg gggccccacg tgactacagg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tcgggcacct gtacacctcc ggccccacg ggctctccag ctgttctctg 180
 cgcatccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtcttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgccgacgg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccggtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggtttctt 480
 ccactctctc atttctgcc catgctgcc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccttgaga ccgacagcat ggacccattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac ttagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcatgctgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcgggc tggagggctt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgccgctgct gggcgagcgc 120
 5 aggagcgcgg cggagcggag cgcccgcggc gggccggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgcgcggc gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccgcgcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctc ctatcttggg 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 10 actggccgca ggtattttgt ggcaactaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gttcgagcac tcaggactgt gggttttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gaggctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtccctc cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc cgaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaatct tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tcctgccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agccccccga tgtgggctcc tcggaccctc tgagcatggg gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctgta 630

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcggccgc 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggcgtcg tggatcatcaa agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccgg 300
 ggcgcgctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca ggttcgggga gcgcacgaa 360
 gagaacggcc acaacaccta cgctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgcctctgg cgggcccagg gggcgccgcc gcaccactg cacccaacgg cacgctggag 120
gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccggtg 180
10 gcagcgagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcata 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcatcggct tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc gggtcttcgt ggccatgagc 420
agcaagggca agctctatgg ctcgcccttc ttcaccgatg agtgacgtt caaggagatt 480
15 ctcttccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cggccaccat gaaggtcacc 600
cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcgctgca ggcaccctgt ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctcgcgcg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaaagtgg ctatcttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tcactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttggagtga gaagtgcctt ctctggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagtccaga gaaaccctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaa 540
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50

<400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcggtgtg	caggatgcgg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	gggttttgta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggaccggc	agtcacggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcaggcgg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtgga	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aacccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcatata	ataaagatgg	gaccccgaga	gaaggggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgacaaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagtga				628

<210> 71

<211> 2469

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

25 <310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttctgg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcacccgc	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccg	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccttc	gggcagtgcg	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctcccct	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaaccaaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcggcgt	gccaagacag	tgaagttcaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaaccacac	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggctacaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatcataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaagggcaa	ctacacctgc	atttgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tccccctacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcca	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgaccctg	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggtgaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	aggtgcttca	cttaagaaat	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttgccgg	gtaactctat	cggactctcc	catcactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tgcgccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttcctcat	ctcctgcatg	gtggggtcgg	tcacgtctca	caagatgaag	1200
	agtggtagca	agaagagtga	cttcacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	gctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttcttcttg	ttcgcccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccga	agacctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actggcttta	1440
	ggcaaacccc	tgggagaggg	ctgcttgggg	cagggtggtg	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aacccaaccg	tgtgacaaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggacgca	1560
	acagagaaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgtgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atggctccct	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	cctccaaggg	caacctgcgg	gagtaacctg	aggcccgagg	gccccaggg	1740
	ctggaatact	gctacaaccc	cagccacaac	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcg	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagtagaca	1920
60	gactttggcc	tgcacgggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaaccgg	1980
	cgactggcctg	tgaagtggat	ggcaccggag	gcattatttg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

	tacccccggtg	tgcctgtgga	ggaacttttc	aagctgctga	aggaggggtca	ccgcatggac	2160
	aagcccagta	actgcaccaa	cgagctgtac	atgatgatgc	gggactgctg	gcatgcagtg	2220
	ccctcacaga	gaccacacct	caagcagctg	gtggaagacc	tggaccgcat	cgtggccttg	2280
	acctccaacc	aggagtacct	ggacctgtcc	atgcccctgg	accagtactc	ccccagcttt	2340
5	cccgacaccc	ggagctctac	gtgctcctca	ggggaggatt	ccgtcttctc	tcatgagccg	2400
	ctgcccagag	agccctgcct	gccccgacac	ccagcccagc	ttgccaatgg	cggactcaaa	2460
	cgccgctga						2469
10	<210> 72						
	<211> 2409						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> FGFR4						
	<310> XM003910						
	<400> 72						
20	atgcccgtgc	tgctggccct	gttgggggtc	ctgctgagtg	tgcctggggc	tccagtcttg	60
	tccctggagg	cctctgagga	agtggagctt	gagccctgcc	tggctcccag	cctggagcag	120
	caagagcagg	agctgacagt	agcccttggt	cagcctgtgc	ggctgtgctg	tgggcgggct	180
	gagcgtggtg	gccactggta	caaggagggc	agtcgcctgg	cacctgctgg	ccgtgtacgg	240
	ggctggaggg	gccgcctaga	gattgccagc	ttcctacctg	aggatgctgg	ccgctacctc	300
25	tgcctggcac	gaggctccat	gatcgtcctg	cagaatctca	ccttgattac	aggtgactcc	360
	ttgacctcca	gcaacgatga	tgaggacccc	aagtcccata	gggacctctc	gaataggcac	420
	agttaccccc	agcaagcacc	ctactggaca	cacccccagc	gcatggagaa	gaaactgcac	480
	gcagtacctg	cggggaacac	cgtcaagtto	cgctgtccag	ctgcaggcaa	ccccacgccc	540
	accatccgct	ggcttaagga	tggacaggcc	tttcatgggg	agaaccgcat	tggaggcatt	600
30	cggctgcgcc	atcagcactg	gagtctcgtg	atggagagcg	tggtgccctc	ggaccgcggc	660
	acatacacct	gcctggtaga	gaacgctgtg	ggcagcatcc	gttataacta	cctgctagat	720
	gtgctggagc	ggtccccgca	cgggcccatc	ctgcaggccg	ggctcccggc	caacaccaca	780
	gccgtgggtg	gcagcgacgt	ggagctgctg	tgcaagggtg	acagcgatgc	ccagccccac	840
	atccagtggc	tgaagcacat	cgtcatcaac	ggcagcagct	tcggagccga	cggtttcccc	900
35	tatgtgcaag	tcctaaagac	tgcagacatc	aatagctcag	aggtggagggt	cctgtacctg	960
	cggaaacgtg	cagccgagga	cgcaggcgag	tacacctgcc	tcgcaggcaa	ttccatcggc	1020
	ctctcctacc	agtctgcctg	gctcacgggt	ctgccagagg	aggaccccac	atggaccgca	1080
	gcagcgcccc	agggcaggta	tacggacatc	atcctgtacg	cgtcgggctc	cctggccttg	1140
	gctgtgctcc	tgctgctggc	caggctgtat	cgagggcagg	cgtccacagg	ccggcacccc	1200
40	cgcccgcgcc	ccactgtgca	gaagctctcc	cgtctccctc	tggcccgaca	gttctccctg	1260
	gagtcaggct	cttcgcggca	gtcaagctca	tccttggtac	gaggcgtgcg	tctctcctcc	1320
	agcggccccc	ccttgctcgc	cggcctcgtg	agtctagatc	tacctctcga	cccactatgg	1380
	gagttccccc	gggacaggct	gggtgctggg	aagcccctag	gcgagggctg	ctttggccag	1440
	gtagtacgtg	cagaggcctt	tggcatggac	cctgcccggc	ctgaccaagc	cagcactgtg	1500
45	gccgtcaaga	tgctcaaaga	caacgcctct	gacaaggacc	tggccgacct	ggtctcggag	1560
	atggagggtga	tgaagctgat	cggccgacac	aagaacatca	tcaacctgct	tgggtgtctgc	1620
	accaggaag	ggcccctgta	cgtgatcgtg	gagtgcgcgg	ccaagggaaa	cctgcggggag	1680
	ttcctgcggg	cccggcgccc	cccaggcccc	gacctcagcc	ccgacgggtc	tcggagcagt	1740
	gagggggccg	tctccttccc	agtcctgggt	tcctgcgcct	accagggtgg	ccgaggcatg	1800
50	cagtatctgg	agtcccggaa	gtgtatccac	cgggacctgg	ctgcccgcaa	tgtgtcgggt	1860
	actgaggaca	atgtgatgaa	gattgctgac	tttgggctgg	cccgcggcgt	ccaccacatt	1920
	gactactata	agaaaaaccag	caacggccgc	cgtcctgtga	agtggatggc	gcccagggcc	1980
	ttgtttgacc	gggtgtacac	acaccagagt	gacgtgtggt	cttttgggat	cctgctatgg	2040
	gagatcttca	ccctcggggg	ctccccgtat	cctggcatcc	cgttgaggga	gctgttctcg	2100
55	ctgctgcggg	agggacatcg	gatggaccga	ccccacact	gccccccaga	gctgtacggg	2160
	ctgatgcgtg	actgctggca	cgcagcgccc	tcccagaggc	ctaccttcaa	gcagctgggt	2220
	gaggcgctgg	aacaggtcct	ctgggcctgc	tctgaggagt	acctcgacct	ccgcctgacc	2280
	ttcggaccct	attccccctc	tgggtggggac	gccagcagca	cctgctcctc	cagcgattct	2340
	gtcttcagcc	acgacccccct	gccattggga	tccagctcct	tccccttcgg	gtctgggggtg	2400
60	cagacatga						2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggccgggtgcgc 180
 agggccttcc gcggtgtggga gcaggccacg cccttgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggccacacg ctatttccct 360
 ggccccggcc taggcgggga caccatttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
 actgacctgc atggaaacaa cctcttctcg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
 gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgcttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacgggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgccc cgggctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
 cgcccccaa agccggggccc ccagtcag ccccgagcca cagagcgggc cgaccagtat 780
 ggccccaaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgcccctcg ggcacttctg gcgtggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgtact ggctctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagcccg gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccactctggtg ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa gggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgcc gcggatggag 1320
 ccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcatgggct gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccc ccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
 35 ggggcgagca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggccgggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccc cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa gggcgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgctg 1680
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 55 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagatat 180
 tcagtgtctg gctctgcaga gacctgcag tctgccctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcgggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaa cactcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagttag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt cctacagtg aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtgata taaccattat ttttgcatct ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttcctggac cagggaattgg aggagatacc 660

	cattttgact	cagatgagcc	atggacacta	ggaaatccta	atcatgatgg	aaatgactta	720
	tttctttag	cagtccatga	actgggacat	gctctgggat	tggagcattc	caatgacccc	780
	actgccatca	tggctccatt	ttaccagtac	atggaaacag	acaacttcaa	actacctaata	840
	gatgatttac	agggcatcca	gaagatatat	gggtccacctg	acaagattcc	tccacctaca	900
5	agacctctac	cgacagtgcc	cccacaccgc	tctattcctc	cggctgaccc	aaggaaaaat	960
	gacaggccaa	aacctcctcg	gcctccaacc	ggcagaccct	cctatcccgg	agccaaaccc	1020
	aacatctgtg	atgggaactt	taacactcta	gctattcttc	gtcgtgagat	gtttgttttc	1080
	aaggaccagt	ggttttggcg	agtgagaac	aacagggtga	tggatggata	cccaatgcaa	1140
	attacttact	tctggcgggg	cttgccctct	agtatcgatg	cagtttatga	aaatagcgac	1200
10	gggaattttg	tgttctttta	aggtaacaaa	tattgggtgt	tcaaggatac	aactcttcaa	1260
	cctgggttacc	ctcatgactt	gataaccctt	ggaagtggaa	ttccccctca	tggtattgat	1320
	tcagccattt	ggtgggagga	cgctgggaaa	acctatttct	tcaagggaga	cagatattgg	1380
	agatatagt	aagaaatgaa	aacaatggac	cctggctatc	ccaagccaat	cacagtctgg	1440
	aaagggatcc	ctgaatctcc	tcagggagca	ttgtacaca	aagaaaatgg	ctttacgtat	1500
15	ttctacaaag	gaaaggagta	ttggaaattc	aacaaccaga	tactcaaggt	agaacctgga	1560
	tatccaagat	ccatcctcaa	ggattttatg	ggctgtgatg	gaccaacaga	cagagttaaa	1620
	gaaggacaca	gcccaccaga	tgatgtagac	attgtcatca	aactggacaa	cacagccagc	1680
	actgtgaaag	ccatagctat	tgctattccc	tgcatcttgg	ccttatgcct	ccttgatttg	1740
	gtttacactg	tggtccagtt	caagaggaaa	ggaacacccc	gccacatact	gtactgtaaa	1800
20	cgctctatgc	aagagtgggt	gtga				1824
	<210> 75						
	<211> 1818						
25	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> MT4MMP						
30	<310> AB021225						
	<400> 75						
	atggcgcgcc	gcgagcccg	gggacccggc	ccgcccggcc	cagggcccg	actctcgcg	60
	ctgccgctgc	tgccgctgcc	gctgctgctg	ctgctggcgc	tggggacccg	cgggggctgc	120
35	gccgcgccc	aaccgcgcg	gcgcgcccag	gacctcagcc	tgggagtggg	gtggctaagc	180
	aggttcgggt	acctgcccc	ggctgacccc	acaacagggc	agctgcagac	gcaagaggag	240
	ctgtctaagg	ccatcacagc	catgcagcag	tttgggtggc	tggaggccac	cgcatcctg	300
	gacgaggcca	ccctggccct	gatgaaaacc	ccacgctgct	ccctgccaga	cctccctgtc	360
	ctgacccagg	ctgcgaggag	acgccaggct	ccagccccc	ccaagtggaa	caagaggaa	420
40	ctgtcgtgga	gggtccggac	gttccccacg	gactcaccac	tggggcacga	cacggtgcgt	480
	gcactcatgt	actacgccct	caaggtctgg	agcgacattg	cgcccctgaa	cttccacgag	540
	gtggcgggca	gcaccgccc	catccagatc	gacttctcca	aggccgacca	taacgacggc	600
	taccctctcg	acgccggcg	gcaccgtgcc	cacgccttct	tccccggcca	ccaccacacc	660
	gccgggtaca	cccactttaa	cgatgacgag	gcctggacct	tccgctcctc	ggatgccac	720
45	gggatggacc	tggttgagct	ggctgtccac	gagtttggcc	acgccatttg	gttaagccat	780
	gtggccgctg	cacactccat	catgcggccg	tactaccagg	gcccgggtgg	tgaccgctg	840
	cgctacgggc	tcccctacga	ggacaagggtg	cgctctggc	agctgtacgg	tgtgcgggag	900
	tctgtgtctc	ccacggcgca	gcccagagg	cctcccctgc	tgccggagcc	cccagacaac	960
	cggctccagc	ccccgcccag	gaaggacgtg	ccccacagat	gcagcactca	ctttgacgcg	1020
50	gtggcccaga	tccgggggtg	agctttcttc	ttcaaaggca	agtacttctg	gcggctgacg	1080
	cgggaccggc	acctgggtgc	cctgcagccg	gcacagatgc	accgcttctg	gcggggcctg	1140
	ccgtgcacc	ggacagcgt	ggacgcccgtg	tacgagcgca	ccagcgacca	caagatcgct	1200
	ttctttaaag	gagacaggta	ctgggtgttc	aaggacaata	acgtagagga	aggatacccg	1260
	cgccccgtct	ccgacttcag	cctcccgcct	ggcggcacgc	acgtgcctt	ctcctggggc	1320
55	cacaatgaca	ggacttattt	ctttaaggac	cagctgtact	ggcgctacga	tgaccacacg	1380
	aggcacatgg	accccggcta	cccccggcag	agccccctgt	ggagggggtg	cccagcacg	1440
	ctggacgacg	ccatgcgctg	gtccgacgg	gcctcctact	tcttccgtgg	ccaggagtag	1500
	tggaaagtgc	tggatggcga	gctggagggtg	gcacccgggt	acccacagtc	cacggcccgg	1560
	gactggctgg	tgtgtggaga	ctcacaggcc	gatggatctg	tggctgcggg	cgtggacgcg	1620
60	gcagaggggc	cccgcgcccc	tccaggacaa	cctgaccaga	gccgctcgga	ggacgggtac	1680
	gaggtctgct	catgcacctc	tggggcaccc	cttccccggg	gggccccagg	cccactgggtg	1740
	gctgccacca	tgtgtgctgt	gctgcgcgca	ctgtcaccag	gcgcccctgtg	gacagcgggc	1800

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc ccggggccgc cgccgcgcgc gccgcgcgcg 60
15 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg ccggcgccgc cgccgcgcgc gggggcaggg 180
aaccgggcag cgggtggcggg ggcgggtggc ccggcgccgc aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcatctgcg 300
ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggg 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgcctatg cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaaagt accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg tttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacaccca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgcctag aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctggtgggt 840
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgacccag cgccatcatg 900
gcgcccctct accagttacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
30 ggcatccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgccctcggg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc ccgggagaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tggtttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaaggccgga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg ttttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
ccccacgccc tgggggagct gggcagctgt ttgcccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaaggcagc 1560
40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacacct tttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggtgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgacctca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgcccgtg ccgtggtcat ccctgcacg ctgtccctct gcacctcgtt gctggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
atggcgctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgctggcacc gcccgcgccg 60
60 gcccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctggcgctgg actggctgac tcgctatggt 120
taacctgcgc caccocaccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgcccggaga ccggccgcat ggaccaggg 240

acagtggcca ccatgcgtaa gccccgtgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggg ggcgtcgccg gtacgtcttg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaaccctg 360
 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcattagct atgccctgat ggcttggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 5 gattcccccc agggccagga gcccgcacac ctcacgact ttgccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccatct cgggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcaggg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttggcca cgccctgggc 720
 ctggggcact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gacctgaca agtaccgct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaacccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 cccccggcct cgccacaca cagccatcc tccccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgctccagc cctccggaca gctggtgtcc ccgcgaccg cacggctgca ccgcttctgg 1080
 15 gaggggctgc ccgcccagggt gagggtggtg caggccgect atgctcggca ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tottttagcg gccccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtcgcggccc ggagtagctg gcgctacgac 1320
 gagggcgggc cgcgcccgga ccccgctac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
 gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga ccccgctgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 25 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgctc ctcttgcctc tgctggtggg ggtgttagcc 1680
 tcccgtga 1689

<210> 78
 <211> 1749
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MTMP
 35 <310> X90925

<400> 78
 atgtctcccg ccccaagacc ctcccgttgt ctccctgctc ccctgctcac gctcggcacc 60
 gcgctcgccct ccctcggtct ggcccaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 40 caatatggct acctgcctcc cggggacctc cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaa gctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 45 tacgaggcca ttgcgaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgaggcgcg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccttt 780
 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggtcccc accaagatgc ccctcaacc caggactacc 900
 tcccgccctt ctgttcctga ttaacccaaa aaccacact atggggccaa catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgtg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
 tggcggggcc tgcctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgct 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt cctgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagctctggg agggatccct 1380
 gagtctccca gagggctcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtgggtc tgcccggtgc gctgtgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740
 5 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggcccgcg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggaggcgcg ggagcagcac 60
 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 20 aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcccggcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
 acagggttgt atatatccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcatcttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgat ttgggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccc aggatggcgg cagcggcgcc 60
 ttcccgcccc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 45 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggcct ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata cttaccgggtc aaggaaatac 360
 accagtttgt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtcctcagag cctateccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccaca gaatggccat 180
 gtggatggcg caccocatca gaccatctac agtgcctga tgatcagatc agaggatgct 240
 5 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacattttttg gatcacacta tttcgacccg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggctcag tctgggcccgg 420
 gcgaagagag ccttctctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaatt tcaacttcaac acccccatac cacggcggca caccgggagc 540
 10 gccgaggagc actcggagcg ggacccctcg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggagggt cgagtgaaca cgcacgctgg gggaaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctgggc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccggc cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcgcccc ggcccgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggccgcg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 30 gtggagggtg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggaacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgctgtgctg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 cccctggtta agggggtcca gccccgacgg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttctctct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcttgggct 60
 cactggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaa 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc tctgctctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagccccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccggtatg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaaagtgt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagtgtt cagcaacaaa 420
 tttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaaact catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgagg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcgggag agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

15 <400> 84
 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aattttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggt cctggccaac aagcgcatca acgccatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctgttac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggctcca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccg gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

25 <210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 30 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

35 <400> 85
 atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccctt ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgata agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgc ttttggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 aagatggaag agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aacctgcggg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgccgg caaatgcctc cacagtggtc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggt 840
 tacagtgatg cccagcccc cctccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacggggccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgcccgtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatatccgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatgggt gacagttctg 1080
 55 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatcgctgtg atggtggtaa cagtcactct gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgacacaa 1260
 cgtatcccc tgcggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacaccccg cgggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccct gggagaagg tgccttgggc aagtggatcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

	gatgatgcc	cagagaaaga	cctttctgat	ctggtgtcag	agatggagat	gatgaagatg	1620
	attgggaaac	acaagaatat	cataaatcct	cttgagcct	gcacacagga	tgggcctctc	1680
	tatgtcatag	ttgagtatgc	ctctaaaggc	aacctccgag	aatacctccg	agcccggagg	1740
	ccacccggga	tggagtactc	ctatgacatt	aaccgtgttc	ctgaggagca	gatgaccttc	1800
5	aaggacttgg	tgtcatgcac	ctaccagctg	gccagaggca	tggagtactt	ggcttcccaa	1860
	aaatgtattc	atcgagattt	agcagccaga	aatgttttgg	taacagaaaa	caatgtgatg	1920
	aaaaatagcag	actttggact	cgccagagat	atcaacaata	tagactatta	caaaaagacc	1980
	accaatgggc	ggcttccagt	caagtggatg	gctccagaag	ccctgtttga	tagagtatac	2040
	actcatcaga	gtgatgtctg	gtccttcggg	gtgttaatgt	gggagatcct	cactttaggg	2100
10	ggctcgccct	acccagggat	tcccgtggag	gaacttttta	agctgctgaa	ggaaggacac	2160
	agaatggata	agccagccaa	ctgcaccaac	gaactgtaca	tgatgatgag	ggactgttgg	2220
	catgcagtgc	cctcccagag	accaacgttc	aagcagttgg	tagaagactt	ggatcgaatt	2280
	ctcactctca	caaccaatga	ggaataacttg	gacctcagcc	aacctctcga	acagtattca	2340
	cctagttacc	ctgacacaag	aagttcttgt	tcttcaggag	atgattctgt	tttttctcca	2400
15	gaccccatgc	cttacgaacc	atgccttcct	cagtatccac	acataaacgg	cagtgttaaa	2460
	acatga						2466
	<210>	86					
20	<211>	2421					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
25	<302>	FGFR3					
	<310>	NM000142					
	<400>	86					
	atgggcgccc	ctgcctgcgc	cctcgcgctc	tgcgtggccg	tggccatcgt	ggccggcgcc	60
30	tcttcggagt	ccttggggac	ggagcagcgc	gtcgtggggc	gagcggcaga	agtcccgggc	120
	ccagagcccc	gccagcagga	gcagttggtc	tccggcagcg	gggatgctgt	ggagctgagc	180
	tgtccccgc	cggggggtgg	tcccatgggg	cccactgtct	gggtcaagga	tggcacaggg	240
	ctggtgcctc	cggagcgtgt	cctgggtggg	cccagcggc	tgcaggtgct	gaatgcctcc	300
	cacgaggact	ccggggccta	cagctgccgg	cagcggctca	cgcagcgcgt	actgtgccac	360
35	ttcagtgctg	gggtgacaga	cgctccatcc	tccggagatg	acgaagacgg	ggaggacgag	420
	gctgaggaga	caggtgtgga	cacagggggc	ccttactgga	cacggcccga	gcggatggac	480
	aagaagctgc	tggccgtgcc	ggccgccaac	accgtccgct	tccgctgccc	agccgctggc	540
	aacccccactc	tgtccatctc	ctggctgaag	aacggcaggg	agttccgcgg	cgagcaccgc	600
	attggaggca	tcaagctgcg	gcacagcag	tggagcctgg	tcatggaaag	cgtggtgccc	660
40	tccgaccgcg	gcaactacac	ctgcgtcgtg	gagaacaagt	ttggcagcat	ccggcagacg	720
	tacacgctgg	acgtgctgga	gcgtcccccg	caccggccca	tcttcagagg	ggggctgccc	780
	gccaaccaga	cggcggtgct	gggcagcgac	gtggagtctc	actgcaaggt	gtacagtgtac	840
	gcacagcccc	acatccagtg	gctcaagcac	gtggagggtga	acggcagcaa	ggtggggccc	900
	gacggcacac	cctacgttac	cgtgctcaag	acggcgggcg	ctaaccaccac	cgacaaggag	960
45	ctagagggttc	tctccttgca	caacgtcacc	tttgaggacg	ccggggagta	cacctgcctg	1020
	gcgggcaatt	ctattgggtt	ttctcatcac	tctgcgtggc	tgggtgtgct	gccagccgag	1080
	gaggagctgg	tggaggtgga	cgaggcgggc	agtgtgtatg	caggcatcct	cagctacggg	1140
	gtgggcttct	tctgttctat	cctgggtggtg	gcggctgtga	cgctctgccc	cctgcgcagc	1200
	cccccaaga	aaggcctggg	ctccccacc	gtgcacaaga	tctcccgtct	cccgtctcaag	1260
50	cgacagggtgt	ccctggagtc	caacgcgtcc	atgagctcca	acacaccact	ggtgcgcatac	1320
	gcaaggctgt	cctcagggga	gggccccacg	ctggccaatg	tctccgagct	cgagctgcct	1380
	gccgacccca	aatgggagct	gtctcggggc	cggctgacct	tgggcaagcc	ccttggggag	1440
	ggctgcttcg	gccaggtggt	catggcggag	gccatcggca	ttgacaagga	ccgggccgcc	1500
	aagcctgtca	ccgtagccgt	gaagatgctg	aaagacgatg	ccactgacaa	ggacctgtcg	1560
55	gacctggtgt	ctgagatgga	gatgatgaag	atgatcggga	aacacaaaaa	catcatcaac	1620
	ctgctggggc	cctgcacgca	gggcggggcc	ctgtacgtgc	tgggtggagta	cgcggccaag	1680
	ggtaacctgc	gggagtttct	gcgggcgcgg	cggcccccg	gcctggacta	ctccttcgac	1740
	acctgcaagc	cgcccagagga	gcagctcacc	ttcaaggacc	tgggtgtcctg	tgcctaccag	1800
	gtggcccggg	gcatggagta	cttggcctcc	cagaagtgc	tccacaggga	cctggctgcc	1860
60	cgcaatgtgc	tgggtgaccga	ggacaacgtg	atgaagatcg	cagacttcgg	gctggcccgg	1920
	gacgtgcata	acctcgacta	ctacaagaag	ataaccaacg	gccggctgcc	cgtgaagtgg	1980
	atggcgccctg	aggccttggt	tgaccgagtc	tacactcacc	agagtgcagt	ctggctcctt	2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccgg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagcccgc caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gggggagctg tggcatgccg cgccctccca gagggccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cgggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccgactcc 2340
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgcccccggc cccacccagc 2400
 agtgggggct cgcggaactg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagt aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct gggtccctt caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgct tcgagctatc 420
 ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgcttg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggt ctatactctt gacctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcctttgga aacaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaaattc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgctgg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccctg gtgtacacg ggaatccac tcattccttg ggattattgc cctattttct 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgta atatcttggt 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 45 tgggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
 gggttcttac tgacgacag tgtttccctt ctgagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttggt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaagggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg gctaatgggt ggccacttg tttgtgagca acataaaatg agaattgggt 1980
 ttggtgtcat tgttctggt cgtggatgtg ccattccaaa tctcctcgtt atttttgtcc 2040
 55 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggt ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgaggggag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactccgcg ctgcccggaa tggtagccgg agtcccagaga 180
ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga cccctgatg gcccacac tcccatccag 300
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttcgctcgc 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcggttcc tacttcagca ggcccgaag ccgtgtgagc 180
cgctgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgtcgacccc tccgaccgtg 300
cttccggaca acttccccag ataccccggt ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gaggccaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
ctacccaccc aagaccccgc ccacgggggc gcccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccacat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccacaggtt ccacccgaa aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcggtgt gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctggggcccg cgcccgccc cgcgccgag 60
cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgctcgtg ccccgggggc cagcaggcc 120
caggccgccc cgttccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cggggccatca 240
agtgtgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatc attcagtggg tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgt cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acatatTTaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaagc atgatctcaa tcctctgac aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccagggttcac agtgcgggc ggactgccc cctgcctggg aagaggacac 720
caggcgtttg atgttgcca gcccgggac ggactgaagc tggtagcga ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgaggga agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggttta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggaggttca	tcctatattt	cagatggaaa	agaatatattg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gtttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcggg	tggagacctc	accttgatat	atthttggagg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggg	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccgagg	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaaatg	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatggtgat	gatttgtgtc	atggcaagaa	aattaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaaagt	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgtgtctc	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctgccag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaatctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	cgggctgca	accgatatgc	atcggcttgc	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcagggtctc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccatct	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggtcagtt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gctctctcca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggatcccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaatct	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaaatg	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaaag	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcataact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcttttat	cgtccgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcagggccc	ctcaaattcc	tgcatcaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttctctct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagtcagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tatttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccagggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tggtgcagat	gagtcctcaa	3480
45	gcccggcgca	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgtttatc	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtggaaag	gggacaactg	tgagggtgaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agcgctggcg	aatacactta	ttacttccgg	3780
50	gtctgtggga	agctttcctc	agacgtctgc	cccacaaagt	acaagtccaa	ggtggtctcc	3840
	tcattgtcagg	aaaagcggga	accgcagggg	tttcacaaa	tggcaggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaaatg	cttgtaaaaa	atgaacttca	cggggggggg	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtatttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttgtttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgacaac	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacccg	4200
	gagcactaac	tgatcaatgt	ctgcaagtct	ctggccccgc	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggta	4320
	agggacggac	ctcagtgagg	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcggtg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 5 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttctgtg gcaggcctga gggcgggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt cttcccttat tcatcgact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata ttgtcagcc actaaatccc 5100
 10 atgcacgcag tgcctgttcc tgcggagacc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttacgggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
 agcgagtgcg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 15 atggatggct gtaccctgac agatgagcag ctctcttaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcggttg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtgc ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggg 5580
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 20 gtccctgtg tcttccctt catattcaat gggaaagagt acgaggagtg catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtgtgt tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 25 aaaacctacg acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctggtccct ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgtctt 6120
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcggt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaagggtat 6240
 ccgtgtgtgt gaaataagac cgcactctcc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatatat attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttcctccatc 6540
 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccagggtgaa gccaacgat 6600
 35 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctc gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgtat tctgttttgc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cactgagactg ccgactgcca gtacctctt tcttgggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 40 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cactgtctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggggggaaa cagtgataag taagctgacc 7020
 acttgctgta agaaagtcc caacgtgtcc tacaataact caaagggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcttccacgg 7140
 cagggaaaag aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agcctcagc 7200
 45 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatgaggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgagaaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcagag 7380
 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagtgagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91
 <211> 4104
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> IGF1R
 <310> NM000875

60 <400> 91
 atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgtgtg gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtgga	gaaatctgcy	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgccctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgcagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agaccttctc	300
5	cccaacctca	cggctcatccg	cggttgaaa	ctcttctaca	actacgcctt	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgatc	480
	ctggatgcyg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaaggga	atgtggggag	540
	ctgtgtccag	ggacctgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccaccat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcyt	gcaccgagaa	caatgagtgc	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggtt	ggcgctgtgt	ggacctgac	840
	ttctgcycca	acatctctcag	cgccgagagc	agcgactccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtga	tgcaggagtg	ccccctgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaagggtc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttactttctgc	tcagatgtct	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgagggtg	tgacgggcta	cgtgaagatc	gccatttctc	atgccttggt	ctccttgtcc	1200
20	ttcctaaaaa	accttcgcct	catcctagga	gaggagcagc	tagaaggga	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgagcaga	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgtcttc	aatcccaaat	tatgtgtttc	cgaattttac	1380
	cgcattggagg	aagtgcaggg	gactaaaggg	gcgcaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	cgcgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcattcatcat	aacctggcac	cggtagccgc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctggaac	atgggtggag	tggacctccc	gcccacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgaccttcac	catgggtggg	aacgaccata	tccgtggggc	caagagttag	1800
30	atcttgtaca	ttcgacccaa	tgcttcagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcy	ctggcagcgg	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatc	aggaagtatg	ccgacggcac	ctcgcatt	2040
	gaggagggtca	cagagaacct	caagactgag	gtgtgtggtg	gggagaaagg	gccttgctgc	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttcttgca	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccacctag	tccagccgaa	gcaggaaac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgggaagc	ctggagacag	agtagccctt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	cgagatgaca	ttcctggggc	agtgaacctg	2520
	gagccaaggg	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aaacctgaga	tcccaattga	2580
	ttgattctaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagtgt	aggatcagcg	agaatgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggaggg	gccaagctaa	accggctaaa	cccgggggaa	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	ccgctcgtcg	tctgtttgat	cgtgggaggg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	cccggagtac	2940
	ttcagcgctg	ctgatgtgta	cgttctctgat	gagtgggagg	tggctcggga	gaagatcacc	3000
50	atgagccggg	aacttgggca	ggggctgctt	gggatggctt	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	gatttgagtt	tctcaacgaa	cttctctgtg	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgtcggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagctc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcattg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaga	3420
	tgcatggtag	cagaagattt	atcgagattt	atcgagattt	ttggtatgac	gcgagatata	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtctg	tgcccgtgcy	ctggatgtct	3540
	cctgagtcct	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggt	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtccttgcgt	tcgtcatgga	ggggcgccct	ctggacaactg	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttctctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctgggt tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccagagcg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgtcc ccctggaccc ctccggcctcc tcgtccctcc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggcgcgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggcgcgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 atgaatcgct gctggggcgt cttcctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60
 20 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgcgtc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgccaa cttcctgggtg 360
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgtgct tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg gggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccc gcccccgaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 atggaggcgg cggctcgtgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgtgct ggcgggggcg 60
 45 gcgggcgggc cggcgggcgt gctccccggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttgggtcctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctatttgtgt acaagaaagc attggcaag gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggcgggggaga agaagttgct gttaaatat tctcctctag agaagaacgt 720
 tcgtggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaagt tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggattttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctcagctctg gttgggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcgtctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttgggtaccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtg gaaacaaaaa gtacatggcc 1140

cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200
 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tgggtggaatt 1260
 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacctatc agttgaagaa 1320
 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380
 5 tgtgaagcct tgagagtaat ggctaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440
 gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acagggaaggc 1500
 atcaaatgt aa 1512

10 <210> 94
 <211> 4044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> Flk1
 <310> AF035121

<400> 94

20 atgcagagca aggtgctgct ggccgctcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggccgccc 60
 tctgtggggt tgcctagtgt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcatata aaaagacata 120
 cttacaatta aggctaatac aactcttcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180
 tggcctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaagg tggagggtgac tgagtgcagc 240
 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300
 25 tacaagtgct tctaccgga aactgacttg gcctcggta tttatgtcta tgttcaagat 360
 tacagatctc cttttattgc ttctgttagt gaccaacatg gagtctgtga cttacttag 420
 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctgggtcca tttcaaatct caacgtgtca 480
 ctttgtgcaa gatacccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac 540
 agcaagaagg gctttactat tcccagctac atgatacagt atgctggcat ggtcttctgt 600
 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagttgt cgttgtaggg 660
 tataggattt atgatgtggt tctgagtcgg tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720
 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga cttcaactgg 780
 gaataccctt cttcgaagca tcagcataag aaacttgtaa accgagacct aaaaaccag 840
 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aaccggagt 900
 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960
 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttgaa gtggcatgga atctctggtg 1020
 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttgggtta cccaccccca 1080
 gaaataaaaat ggtataaaaa tgggaatccc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140
 catgtactga cgattatgga agtgagtga agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200
 40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260
 ccccagattg gtgagaaatc tctaactctt cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320
 caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg 1380
 cagttggagg aagagtgcgc caacgagccc agccaagctg tctcagtgc aaaccatac 1440
 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccagggag gaaataaaat tgaagttaat 1500
 45 aaaaatcaat ttgctcta at tgaaggaaaa aacaaaactg taagtacctt tgttatccaa 1560
 gcggcaaatg tgtcagcttt gtacaaatgt gaagcggta acaaagtcgg gagaggagag 1620
 aggggtgatct ccttcacagt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680
 cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740
 ctcacatggt acaagcttgg ccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800
 50 cctgtttgca agaacttgga tactctttgg aaattgaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860
 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcacct tgcaggacca aggagactat 1920
 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggctcag gcagctcaca 1980
 gtccatagagc gtgtggcacc cacgatcaca ggaaacctgg agaatacagac gacaagtatt 2040
 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100
 55 ttttaagata atgagacct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160
 aacctcacta tcgcagagt gaggaaggag gacgaaggcc tctacacctg ccaggactgc 2220
 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaagggtgc ccaggaaaag 2280
 acgaacttgg aatcattat tctagtaggc acggcgggtg ttgccatgtt cttctggcta 2340
 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400
 60 tacttgtcca ccgtcatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460
 ccttatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520
 ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 10 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtcocctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 15 tcgcgaaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120
 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgcct ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatatcttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatattc tggggtaaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420
 20 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga ccacgctttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 25 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtcctaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgagggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 30 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atggtcagct actgggacac cggggctctg ctgtgctgctg tgctcagctg tctgtctctc 60
 40 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttttaa aggcaccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tgggtctttg ctgaaatggg gagtaaggaa agcgaaagcg tgagcataac taaactctgc 240
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 45 gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaaggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tacttttaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 50 ctacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgccagtc 720
 aaattactta gaggcatac tcttgtctct aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 55 tctgttaaca cctcagtgca tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020
 cagcagggtc ttgaaaccgt agctggcaag cggctcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgccgggaagt tgtatggta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 ggggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
 60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 ccggtctctc acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccac tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtctttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

5 agaattgaga gcatcactca gcgcatggca ataatagaag gaaagaataa gatggctagc 1560
 accttggttg tggctgactc tagaatttct ggaatctaca tttgcatagc ttccaataaa 1620
 gttgggactg tgggaagaaa cataagcttt tatatcacag atgtgccaaa tgggtttcat 1680
 gttaactttg aaaaaatgcc gacggaagga gaggacctga aactgtcttg cacagttaac 1740
 aagttcttat acagagacgt tacttggatt ttactgcgga cagttaataa cagaacaatg 1800
 cactacagta ttagcaagca aaaaatggcc atcactaagg agcactccat cactcttaat 1860
 cttaccatca tgaatgtttc cctgcaagat tcaggcacct atgcctgcag agccaggaat 1920
 gtatacacag ggggaagaaat cctccagaag aaagaaatta caatcagaga tcaggaagca 1980
 ccatacctcc tgcgaaacct cagtgtcac acagtggcca tcagcagttc caccacttta 2040
 10 gactgtcatg ctaatggtgt ccccgagcct cagatcactt ggtttaaaaa caaccacaaa 2100
 atacaacaag agcctggaat tatttttagga ccaggaagca gcacgctgtt tattgaaaga 2160
 gtacacagaag aggatgaagg tgtctatcac tgcaaaagcca ccaaccagaa gggctctgtg 2220
 gaaagttcag catacctcac tgttcaagga acctcggaca agtctaactc ggagctgac 2280
 actctaacct gcacctgtgt ggctgcgact ctcttctggc tcctattaac cctctttatc 2340
 15 cgaaaaatga aaaggtcttc ttctgaaata aagactgact acctatcaat tataatggac 2400
 ccagatgaag ttcttttgga tgagcagtgat gagcggctcc cttatgatgc cagcaagtgg 2460
 gaggtttggc gggagagact taaactgggc aaatcacttg gaagaggggc ttttgaaaaa 2520
 gtggttcaag catcagcatt tggcatttaag aaatcaccta cgtgccggac tgtggctgtg 2580
 aaaaatgctga aagagggggc cacggccagc gagtacaaag ctctgatgac tgagctaaaa 2640
 20 atcttgaccc acattggcca ccactgaac gtggttaacc tgctgggagc ctgcaccaag 2700
 caaggagggc ctctgatggt gattgttgaa tactgcaaat atggaaatct ctccaactac 2760
 ctcaagagca aacgtgactt attttttctc aacaaggatg cagcactaca catggagcct 2820
 aagaagaaa aaatggagcc aggcctggaa caaggcaaga aaccaagact agatagcgtc 2880
 accagcagcg aaagctttgc gagctccggc tttcaggaag ataaaaagtct gagtgtgtt 2940
 25 gaggaagagg aggattctga cggtttctac aaggagccca tcactatgga agatctgatt 3000
 tcttacagtt ttcaagtggc cagaggcatg gagttcctgt cttccagaaa gtgcattcat 3060
 cgggacctgg cagcgagaaa cattctttta tctgagaaca acgtggtgaa gatttgtgat 3120
 tttggccttg cccgggatat ttataagaac cccgattatg tgagaaaagg agatactcga 3180
 ctctctctga aatggatggc tcoctgaatct atctttgaca aaatctacag caccaagagc 3240
 30 gacgtgtggt cttacggagt attgctgtgg gaaatcttct ccttaggtgg gtctccatac 3300
 ccaggagtac aaatggatga ggacttttgc agtcgcctga gggaaaggcat gaggatgaga 3360
 gtccttgagt actctactcc tgaaatctat cagatcatgc tggactgctg gcacagagac 3420
 caaaagaaaa ggccaagatt tgcagaactt gtggaaaaac taggtgattt gcttcaagca 3480
 35 aatgtacaac aggatggtaa agactacatc ccaatcaatg ccatactgac aggaaatagt 3540
 gggtttacat actcaactcc tgccttctct gaggacttct tcaaggaaag tatttcagct 3600
 ccgaagttta attcaggaag ctctgatgat gtcagatatg taaatgcttt caagttcatg 3660
 agcctggaaa gaatcaaaac ctttgaagaa cttttaccga atgccacctc catgtttgat 3720
 gactaccagg gcgacagcag cactctgttg gcctctccca tgctgaagcg cttcacctgg 3780
 40 actgacagca aacccaaggc ctcgctcaag attgacttga gagtaaccag taaaagtaag 3840
 gagtgggggc tgtctgatgt cagcaggccc agtttctgcc attccagctg tgggcacgtc 3900
 agcgaaggca agcgcagggt cacctacgac cacgctgagc tggaaaggaa aatcgcgtgc 3960
 tgctccccgc ccccagacta caactcgggtg gtctgtact ccaccccacc catctag 4017

45 <210> 96
 <211> 3897
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Flt4
 <310> XM003852

55 <400> 96
 atgcagcggg gcgccgcgct gtgcctgcga ctgtggctct gcctgggact cctggacggc 60
 ctggtgagtg gctactccat gacccccccg acctgaaca tcacggagga gtcacacgtc 120
 atcgacaccg gtgacagcct gtccatctcc tgcaggggac agcaccctc cgagtgggct 180
 tggccaggag ctcaggaggc gccagccacc ggagacaagg acagcgagga cacgggggtg 240
 gtgcgagact gcgagggcac agacgccagg ccctactgca aggtgttgct gctgcacgag 300
 60 gtacatgccca acgacacagg cagctacgtc tgctactaca agtacatcaa ggcacgcatc 360
 gagggcacca cggccgcccag ctccctacgtg ttcgtgagag actttgagca gccattcatc 420
 aacaagcctg acacgcctct ggccaacagg aaggacgcca tgtgggtgcc ctgtctggtg 480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgctg	tgcgaaagct	cgggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcagtgcga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tggtgcccag	gaagtgcgtg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggctctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaaactca	780
	gggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcacat	gcgtcgagt	gctcaaagga	1020
10	cccatcctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctgggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccgcg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaagg	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tggtgtctaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	cacctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgctgctgg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tgagagctgg	gggtaagtgt	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcgggc	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcg	tgactggagg	gcggtgaccg	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggaacacct	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctgggtgatcc	agaaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggt	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaaagg	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcagggga	acccgcttct	gctcgaactg	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccocctcg	1860
	gcccgcagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccgagca	cgagggccac	tatgtgtgcg	aagtgcgaaga	ccggcgagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tccgtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtcc	2040
	acgcagaact	tgaccgacct	cctggtgaac	gtgagcgact	cgctggagat	gcagtgtctg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatcgtg	tggtacaaag	acgagaggct	gctggaaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatgcgg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgcca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aaggggcagca	tggagatcgt	gatccttgct	2340
	gggtaccggcg	tcctcgctgt	cttcttctgg	gtcctcctcc	tcctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	cccacgcaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gagggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgctggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tggtgatcgt	ggagtctctg	aagtacggca	acctctccaa	cttcttgccg	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctctctcgcg	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcgaggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gctgaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaagtgca	tccacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aaagccccga	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaaagtgg	3240
	atggccccctg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgaagt	gtggtccttt	3300
	ggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaaggga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcga	tacgccgat	catgctgaac	tgctggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctgggtgga	gatcctgggg	gacctgtctc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	ctctgatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	cagggtgtcca	ccatggccct	acacatcgcc	caggctgacg	ctgaggacag	cccgcgaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	cgccaggtat	tacaactggg	tgtcctttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagacccg	tggttcctcc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	ctacaaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	gggtctggcc	3840
	tccgaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897
60	<210>	97					
	<211>	4071					
	<212>	DNA					

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgccctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccgga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaattgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgttaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaaactatc	tgttggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctggggagt	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aacccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaactctc	ctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgc	aaacccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	tgtctcta	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaaagtcg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatc	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	ccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttgga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaaggtgc	ccaggaaaaa	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggg	2400
	tacttgtcca	tctgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggcgcgtggt	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgacagga	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catattggtc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700
	cttctagggt	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttggtga	attctgcaaa	2760
	tttgaaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgctcc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtccctga	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttcttg	3000
	acccttgagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgtgtggtga	aatattttcc	3300

5 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
tgatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
ggatatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
10 tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
agttaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15 <210> 98
<211> 1410
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <300>
<302> MMP1
<310> M13509

25 <400> 98
atgcacagct ttctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
30 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
gtcctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgaggtacag gattgaaaaa 360
tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggtaagc agacatcatg 480
atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
35 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccggc tcatgaactc 660
ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatoca agccatata 780
ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccacg gggccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
cgggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
cccaaggaca tctacagctc ctttggtctc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggagggtat 1200
gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttctc 1260
ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
ggaacaagac aatacaaat tgcctctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50 <210> 99
<211> 1743
<212> DNA
55 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP10
<310> XM006269

60 <400> 99
aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

5 agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagtcc ttgggttga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 10 tctgtacggt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaacccacct 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct ggggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacact ggacctgggc tttatggaga 600
 15 ttttactttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgcctgt catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca aactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840
 ggtgcccaca aaatctgttc cttcgggatc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 20 gtcttctgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
 ttggcgaga tccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaa 1260
 tagccagtc ccactgga gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttagcccca atgcccaggt ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gtacatttgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttctgcatg ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 35 ctt 1743

 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 40 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873
 45
 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcccga cgcaccac 120
 50 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag gcctcaggcc tccccgctgt 240
 cctgcccctg ccacgcagga agcccccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 300
 ggctgcccgg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 360
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tccttcggtt cccatggcag 420
 ttggtgcagg agcagggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgtatgt 480
 acgccaactca cctttactga ggtgcacgag ggcctgctg gatgggcctg ggggcacctt ggcccatgcc 540
 55 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcacctt ggggcacctt ggcccatgcc 600
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 660
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 720
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta caccttctgc 780
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcttcc aacacctata tggccagccc 840
 60 tggccactga tcacctccag gacccagccc ctgggcccc aggctgggat agacaccaat 900
 gagattgcac cgttggagcc agacgcccc cagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 960
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 1020
 gggggccagc tgcagcccgg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1080
 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgct 1140
 65 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc ccgcaccct caccagctg 1200
 ggctgtgga ggttccgggt ccatgtgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1260
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccaccca gcaccggcg tgtagacagt

5 cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgacctt 1380
gtgaaggatga aggctctgga aggcctcccc cgtctcgtgg gtccctgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15 <400> 101
atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccctgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20 aagggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatggagg tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaaatgc cagggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaaagc tttccaagta 420
tgagtaaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtgggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgtatggagc 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgcaaatac ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atttcttctt tatggccaac tttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag ttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tgagggtatg atgaaaggag acagatgatg gacctgggt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat cgagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
45 acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcatccag gggctcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcggggccctg 60
ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttcgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgagg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgaactgagc gctccgagaa atgcagtcct tcttcggctt agaggtgact 240
ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttctctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa ttttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaag ttgtggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcact 480
gctgacatca ttagctcttt tggaattaa gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctgggtca tgcttttctt cctggggccaa attatggagg agatgcccac 600

	tttgatgatg	atgaaacctg	gacaagtagt	tccaaaggct	acaacttggt	tcttggtgct	660
	gcgcacgatg	tcggccactc	cttaggtctt	gaccactcca	aggaccctgg	agcactcatg	720
	tttcctatct	acacctacac	cggcaaaagc	cactttatgc	ttcctgatga	cgatgtacaa	780
	gggatccagt	ctctctatgg	tccaggagat	gaagaccca	accctaaaca	tccaaaaacg	840
5	ccagacaaat	gtgacccttc	cttatccctt	gatgccatta	ccagtctccg	aggagaaaca	900
	atgatcttta	aagacagatt	cttctggcgc	ctgcatcctc	agcaggttga	tgccggagctg	960
	tttttaacga	aatcattttg	gccagaactt	cccaaccgta	ttgatgctgc	atatgagcac	1020
	ccttctcatg	acctcatctt	catcttcaga	ggtagaaaa	tttgggctct	taatggttat	1080
	gacattctgg	aaggttatcc	caaaaaata	tctgaactgg	gtcttccaaa	agaagttaag	1140
10	aagataagtg	cagctgttca	ctttgaggat	acaggcaaga	ctctcctggt	ctcaggaaac	1200
	caggtctgga	gatatgatga	tactaaccat	attatggata	aagactatcc	gagactaata	1260
	gaagaagact	tcccaggaat	tgggtgataa	gtagatgctg	tctatgagaa	aaatggttat	1320
	atctattttt	tcaacggacc	catacagttt	gaatacagca	tctggagtaa	ccgtattggt	1380
	cgcgtcatgc	cagcaaatcc	cattttgtgg	tgtaa			1416
15							
	<210>	103					
	<211>	1749					
	<212>	DNA					
20	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
	<302>	MMP14					
	<310>	NM004995					
25							
	<400>	103					
	atgtctcccg	ccccaaagacc	cccccggtgt	ctcctgctcc	ccctgctcac	gctcggcacc	60
	gcgctcgcc	ccctcggctc	ggcccaaagc	agcagcttca	gccccgaagc	ctggctacag	120
	caatatggct	acctgcctcc	cggggaccta	cgtaccaca	cacagcgctc	acccagtc	180
30	ctctcagcgg	ccatcgctgc	catgcagaag	ttttacggct	tgcaagtaac	aggcaaagct	240
	gatgcagaca	ccatgaaggc	catgaggcgc	ccccgatgtg	gtgttcaga	caagtttggg	300
	gctgagatca	aggccaatgt	tcgaagggaag	cgctacgcca	tccagggtct	caaattggcaa	360
	cataatgaaa	tcactttctg	catccagaat	tacaccccca	agggtggcga	gtatgccaca	420
	tacgaggcca	ttcgcaaggc	gttcgcgtg	tgggagagt	ccacaccact	gcgcttccgc	480
35	gaggtgccct	atgcctacat	ccgtgagggc	catgagaagc	aggccgacat	catgatcttc	540
	tttgccgagg	gcttccatgg	cgacagcacg	cccttcgatg	gtgaggcgcg	cttcctggcc	600
	catgcctact	tcccaggccc	caacattgga	ggagacaccc	actttgactc	tgccgagcct	660
	tggactgtca	ggaatgagga	tctgaatgga	aatgacatct	tcctggtggc	tgtgcacgag	720
	ctgggccatg	ccctggggct	cgagcattcc	agtgaccctc	cggccatcat	ggcacccttt	780
40	taccagtggg	tggacacgga	gaattttgtg	ctgcccgatg	atgaccgccg	gggcatccag	840
	caactttatg	ggggtgagtc	agggttcccc	accaagatgc	cccctcaacc	caggactacc	900
	tcccggcctt	ctgttcctga	taaacccaaa	aacccacct	atgggcccga	catctgtgac	960
	gggaactttg	acaccgtggc	catgctccga	ggggagatgt	ttgtcttcaa	ggagcgctgg	1020
	ttctggcggg	tgaggaataa	ccaagtgatg	gatggatacc	caatgcccat	tggccagttc	1080
45	tggcggggcc	tgcttgcgtc	catcaacact	gcctacgaga	ggaaggatgg	caaattcgtc	1140
	ttcttcaaag	gagacaagca	ttgggtgttt	gatgaggcgt	ccctggaacc	tggctacccc	1200
	aagcacatta	aggagctggg	ccgagggtg	cctaccgaca	agattgatgc	tgctctcttc	1260
	tggatgcccc	atggaaagac	ctacttcttc	cgtggaaaca	agtactaccg	tttcaacgaa	1320
	gagctcaggg	cagtggatag	cgagtacccc	aagaacatca	aagtctggga	agggatccct	1380
50	gagtcctcca	gagggtcatt	catgggcagc	gatgaagtct	tcacttactt	ctacaagggg	1440
	aacaaatact	ggaaattcaa	caaccagaag	ctgaaggtag	aaccgggcta	ccccagtc	1500
	gccctgaggg	actggatggg	ctgcccacgc	ggaggccggc	cggatgaggg	gactgaggag	1560
	gagacggagg	tgatcatcat	tgaggtggac	gaggagggcg	gcggggcggt	gagcgcggt	1620
	gccgtggtgc	tgcccgtgct	gctgctgctc	ctggtgctgg	cgggtggcct	tgcatcttc	1680
55	ttcttcagac	gccatggggac	ccccaggcga	ctgctctact	gccagcgctc	cctgctggac	1740
	aaggtctga						1749
	<210>	104					
60	<211>	2010					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5

<400> 104

	atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	cggggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cggcgcgggc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgcttct	gggctgcctg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtocatgccg	agaactggct	gcggtttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatatg	tccaccatgc	gttcgcccc	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccggtgt	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggcccccgc	tgtgggggtgc	cagaccagtt	cgggggtacga	360
	gtgaagccca	acctgcgggc	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaa	420
	aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgcagggc	cttcgcgctg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
	gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
	tttgctctg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccggtgg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
	tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctggtggc	agtgcattgag	780
20	ctggggccacg	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggga	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagag	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtacccccaga	cggctcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcgcc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgccccggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcgggc	ccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25	cggcccagacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cgcggggaga	tgttcgtgtt	caagggccgc	tggttctggc	gagtcgggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atccccatgcc	catcgggcac	ttctggcgtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
	gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aagggtgaccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atccccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acagggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttctctgagc	1560
	aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaatt	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccctt	caacccccac	1740
	gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
	gcacggagcg	tgaacgtggt	gatggtgctg	tgcccactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
	ggcctcacct	acgcgctggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50

<400> 105

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cgggtggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55	ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
	tcagtgtctg	gctctgcaga	gaccatgcag	tctgcccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60	ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
	aatgtaaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcactc	gggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 5 gatgattttac agggcatcca gaaaatataat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtcgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcctcaa 1260
 cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa tccccctca tgggtattgat 1320
 tcagccattt tggggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatatagg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcaggggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaagggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccatcctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
 20 gtttactactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

<210> 106
 25 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 30 <302> MMP17
 <310> NM004141

<400> 106
 35 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcattctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cactgtgttc cctgccagac ctccctgtcc tgaccaggc tgcaggaga 120
 cgccaggctc cagccccac caagtggaaac aagaggaacc tgcgtggag ggtccggag 180
 tccccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggctctgga gcgacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcgggcag caccgccgac 300
 atccagatcg acttctccaa ggccgacatc aacgacggct accccttcga cgcccccgcc 360
 40 ggcaccgtgg cccacgcctt cttcccgggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420
 gacgatgac aggcctggac cttccgctcc tccgatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagc atgtggccgc tgcacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgggt ggtgaccgc tgcgtacgg gctccctac 600
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
 45 cagcccagg agcctccct gctgccggag cccccagaca accggtccag cgccccggc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccgggt 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggtga cgcgggaccg gcacctggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgcgctgca cctggacagc 900
 gtggacggcg tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctcccgc ctggcggcac cgacgtgccc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggacccccggc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgctggacga cgccatgccc 1200
 tgggtccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 55 gagctggagg tggcaccggg gtaccacagc tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccagtgatc tgtggctgcg ggcgtggacg cggcagaggg gccccgcgcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacggtt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctg tggacagcgg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10 atggaggcgc taatggcccc gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc cgcgcgcca tcatcaagtt ccccgcgcat 120
gtcgccccca aaacggacaa agagttaggc gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
cccaaggaga gctgcaacct gtttggtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagttc 240
tttggactgc ccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctgcgaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggaccg agagacagtg 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgatg tgacccactg gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggataccccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggg 600
20 gttgggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgtctc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtccccatga agccctgttc 840
accatgggcg gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctggg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgcccct agaccgccat gtccactgtt 1020
ggtgggaact cagaagggtgc cccctgtgtc ttccccttca ctttctggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtgc ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggttcttgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagaccc tggggccctg 1260
atggcaccca ttacacctt caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcaggagc tctatggggc ctctcctgac attgacctg gcaccggccc cacccccaca 1380
ctggggccctg tcaactcctga gatctgcaaa caggacattg tatattgatg catcgctcag 1440
atccgtgggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggcgactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctgggtggc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggtaccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgccccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcgggcg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacaaaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgctg tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaacctg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	agggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	agggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaaccacc	ttacatacag	gattgtgaat	360
	tatacaccag	atttgccaaa	agatgctggt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
5	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaaatggt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tgggcccagg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aatttatttc	tcgttgctgc	tcatgaaatt	660
	ggccactccc	tgggtctctt	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tcggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctcccc	tgactcccct	gagacccccc	tggtaaccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgcc	agccaactgt	gatcctgctt	tgctctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatctttaaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctcttcc	ttcaggcggtg	1020
15	gatgccgcat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aatcaattc	1080
	tgggcatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccctaggt	1140
	ttcctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccatttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaatc	catggagcca	1260
	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgctgtt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttatttcttt	actggatctt	cacagttgga	gtttgaccca	1380
	aatgcaaaga	aagtgcacac	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210> 109						
25	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
	atgttctccc	tgaagacgct	tccattttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
35	tttctgtgat	cttctaaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagttc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagttc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactcttg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
	ttaacccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
40	acccacagc	tgtcagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
45	cattcttttg	ggctcgctca	ctcctctgac	cctggtgctt	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaaa	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggaccaa	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtaacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtgc	aatgaatttt	tatttctcta	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggatatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	attttcttat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaaggt	1080
	tattcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	ccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacaat	tcatggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	cagggtgcctt	tccagggaata	1260
55	gagagtaaa	ttgatgcagt	tttccagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtggaacca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct ggcagcccct ggtcctggtg ctcctggtgc tgggctgctg ctttgcctgc 60
cccagacagc gccagtcac ccttggtgctc ttccctggag acctgagAAC caatctcacc 120
10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatggtt aactcgggt ggcagagatg 180
cgtggagagt cgaaatctct ggggcctgcg ctgctgcttc tccagaagca actgtccctg 240
cccagagacc gtgagctgga tagcgcacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgcggg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaactttt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggtccaaaa ctactcgga gacttgccgc gggcggtgat tgacgacgcc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcaact gtggagcgcg gtgacgcgc tcaccttcac tcgcgtgtac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggccccgg cattcagggg 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccctgggca agggcgctgt ggttccaact 660
cggttttgaa acgcagatgg cgcgccctgc cacttccct tcactttoga gggcgctcc 720
20 tactctgcct gcaccacga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggtctc tgcccagcg agagactcta caccacggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggg gatggggggg 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatggggcg ctctggtgcg ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggatata gtttgttctt cgtggcgggc 1200
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttcactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320
30 cacctctatg gtccctgccc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380
cccacggctc ccccgacggc ctgccccacc ggacccccca ctgtccaccc ctcagagcgc 1440
cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggcccca caggtccccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacac 1560
ttcgacgcca tcgcgagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg cagggccctt tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc cccgcaagct ggactcggtc tttgaggagc ggctctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgctg cgggtgctggg cccgaggcgt 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg ccccaggtga ccggggccct ccgagtgggc 1860
agggggaaga tgctgctgtt cagcggcgcg cgctctgga ggttcgacgt gaaggcgacg 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcgaggtg gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttccagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

<400> 111

atggctgacg ttttccggg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcAAA gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180
gggaaacaag gtttccagt ccaagtttgc tgttttgtgg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttcttgtcc ggggtgcggat aagggaccgc aactgatga cccagggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccact tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

aagcaatgcg tcacaaatgt cccagcctc tgcggaatgg atcacactga gaagaggggg 480
 cggattttacc taaaggctga ggttgctgat gaaaagctcc atgtcacagt acgagatgca 540
 aaaaatctaa tccctatgga tccaaacggg ctttcagatc cttatgtgaa gctgaaactt 600
 attcctgata ccaagaatga aagcaagcaa aaaacaaaa ccatccgctc cacactaaat 660
 5 cgcagtgga atgagtcctt tacattcaaa ttgaaacctt cagacaaaga cgcagactg 720
 tctgtagaaa tctgggactg ggatcgaaca acaaggaatg acttcatggg atccctttcc 780
 tttggagttt cggagctgat gaagatgccg gccagtggtt ggtacaagt gcttaacca 840
 gaagaagggt agtactacaa cgtacccatt ccggaagggg acgaggaagg aaacatggaa 900
 ctcaggcaga aattcgagaa agccaaactt ggccctgctg gcaacaaagt catcagtccc 960
 10 tctgaagaca ggaacaacc ttccaacaac cttgaccgag tgaaactcac ggacttcaat 1020
 ttctcatggt tgttgggaaa ggggagtttt ggaaaggtga tgcttgccga caggaaagggc 1080
 acagaagaac tgtatgcaat caaaatcctg aagaaggatg tgggtattca ggatgatgac 1140
 gtggagtga ccatggtaga aaagcgagtc ttggccctgc ttgacaaacc cccgttcttg 1200
 acgcagctgc actcctgctt ccagacagt gatcggtgt acttcgtcat ggaatatgtc 1260
 15 aacgggtggg acctcatgta ccacattcag caagtaggaa aatttaagga accacaagca 1320
 gtattctatg cggcagagat ttccatcgga ttgttctttc ttcataaaag aggaatcatt 1380
 tatagggatc tgaagttaga taacgtcatg ttggattcag aaggacatat caaaattgct 1440
 gactttggga tbtgcaagga acacatgat gatggagtca cgaccaggac cttctgtggg 1500
 actccagatt atatcgcccc agagataatc gcttatcagc cgtatggaaa atctgtggac 1560
 20 tgggtggcct atggcgctct gttgtatgaa atgcttgccg ggcagcctcc atttgatgg 1620
 gaagatgaag acgagctatt tcagtctatc atggagcaca acgtttccta tccaaaatcc 1680
 ttgtccaagg aggtgtttc tatctgcaaa ggactgatga ccaaacaccc agccaagcgg 1740
 ctgggctgtg ggcctgaggg ggagagggac gtgagagagc atgccttctt ccggaggatc 1800
 gactgggaaa aactggagaa cagggagatc cagccaccat tcaagcccaa agtgtgtggc 1860
 25 aaaggagcag agaactttga caagttcttc acacaggagc agccctctt aacaccacct 1920
 gatcagctgg ttattgctaa catagaccag tctgattttg aagggttctc gtatgtcaac 1980
 cccagttttg tgcaccccat cttacagagt gcagtatga 2019

30 <210> 112
 <211> 2022
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> PKC beta
 <310> X07109

40 <400> 112
 atggctgacc cggctgcggg gccgcgcgg agcgagggcg aggagagcac cgtgcgcttc 60
 gcccgaagg ggcgcctccg gcagaagaac gtgcatgagg tcaagaacca caaattcacc 120
 gccgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctggggcttc 180
 gggaagcagg gattccagtg ccaagtttgc tgctttgtgg tgcacaagcg gtgccatgaa 240
 45 tttgtcacat tctcctgccc tggcgctgac aagggtccag cctccgatga ccccgagc 300
 aaacacaagt ttaagatcca cactactcc agcccccagt tttgtgacca ctgtgggtca 360
 ctgctgtatg gactcatcca ccaggggatg aaatgtgaca cctgcatgat gaatgtgcac 420
 aagcgctgcg tgatgaatgt tcccagcctg tgtggcacgg accacacgga gcgcccggc 480
 cgcacttaca tccaggccca catcgacagg gacgtcctca ttgtcctcgt aagagatgct 540
 aaaaaccttg tacctatgga cccaatggc ctgtcagatc cctacgtaaa actgaaactg 600
 50 attcccgatc ccaaaagtga gagcaaacag aagacaaaa ccatcaaatg ctccctcaac 660
 cctgagtgga atgagacatt tagatttcag ctgaaagaat cggacaaaga cagaagactg 720
 tcagtagaga tttgggattg ggatttgacc agcaggaaatg acttcatggg atctttgtcc 780
 tttgggattt ctgaacttca gaaggccagt gttgatggct ggtttaagtt actgagccag 840
 gaggaaggcg agtacttcaa tgtgcctgtg ccaccagaag gaagtgaagg caatgaagaa 900
 55 ctgcccgcaga aatttgagag ggccaagatc agtcagggaa ccaaggtccc ggaagaaaag 960
 acgaccaaca ctgtctccaa atttgacaac aatggcaaca gagaccggat gaaactgacc 1020
 gattttaact tcctaattggt gctggggaaa ggcagctttg scaaggatcat gctttcagaa 1080
 cgaaaaggca cagatgagct ctatgctgtg aagatcctga agaaggagct tgtgatccaa 1140
 gatgatgacg tggagtgcac tatgggtggg aagcgggtgt tggccctgcc tgggaagccg 1200
 60 ccttctctga cccagctcca ctctgtcttc cagaccatgg accgctgtg ctttgtgatg 1260
 gagtacaaga atgggggcga cctcatgtat cacatccagc aagtcggcgg gttcaaggag 1320
 ccccatgctg tatttttacgc tgcagaaatt gccatcggtc tgttcttctt acagagtaag 1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccc attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaca cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggtatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaaccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
 15 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> PKC delta
 <310> NM006254

<400> 113
 25 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggagtc gacgttcgat 180
 gccacatct atgaggggag cgatccagc attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgaggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
 tttatcgcca ccttctttgg gcaaccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggccctcaaca cgaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcatcgagc atgactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgcc caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tggatgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact gggcatgaa tgtgcacat aaatgccggg agaagggtggc caacctctgc 840
 ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccgg 900
 agatcagact cagcctcctc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
 gggaaaggtg tgcttggaga gctgaaggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctcctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagtccctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattgcc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
 ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtccatc 1680
 cgtgtggaca gccacatta tccccgttgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaatccac 1800
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccaccttc 1860
 55 agggccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgccgc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggccttct cctttgtgaa ccccaaattc gagcacctcc tggaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
<302> PKC eta
5 <310> NM006255

<400> 114
atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtocctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggaccctt atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgccct cggacacctt cgagggttgg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gagtttcact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggtc 480
atgcgaaggc gaggccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgcgaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaat tgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccttaact gtggggtaaa tgcgggtggaa 900
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attgggggtta attcttccaa ccgacttggg atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgc aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgcttttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
gctccagaga tcttcagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggtg ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctcttttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aaccccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115
<211> 948
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> PKC epsilon
<310> XM002370

<400> 115
55 atgtttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac accgtacct taccctaact tactgctgct tccagaccac ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatatg aaatgggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240
aaattcgacg agcctcgctt acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggctcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggttctt gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgtg 480

5 gagtatggcc cctccgtgga ctgggtgggcc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
gacgtgctgt acccagtcctg gctcagcaag gaggtgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
acgaagaatc ccacacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgccatc 720
aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgtccc tggagcagaa gaagatcaag 780
ccacccttca aaccacgcat taaaaccaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
acccgggaag agccgggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgcctga 948

10 <210> 116
<211> 1764
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> PKC iota
<310> NM002740

20 <400> 116
atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
ctttgcaatg aggttcogaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
25 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360
cgccgtgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
aagtgcacat actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
gttggatgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
ggctcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagtatatg caaagtactg 780
ttggttcgat taaaaaaaac agatcgattt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgcttct agacagaaag cagattgttc 960
tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgttct atatgcagcg acaaagaaaa 1020
cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagatata 1200
accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
aggtctocat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
caaacaggat ttgctgatat tcaggagcac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
atggagcaaa aacagggtgg acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcactccaga tgacgatgac 1680
attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaagggtttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
<211> 2451
<212> DNA
<213> Homo sapiens

60 <300>
<302> PKC mu
<310> XM007234

<400> 117

	atgtatgata	agatcctgct	ttttcgccat	gacctacct	ctgaaaacat	ccttcagctg	60
	gtgaaagcgg	ccagtgatat	ccaggaaggc	gatcttattg	aagtggctct	gtcagcttcc	120
	gccacctttg	aagactttca	gattcggtccc	cacgctctct	ttgttcattc	atacagagct	180
5	ccagctttct	gtgatcactg	tggagaaatg	ctgtgggggc	tggtagctca	aggctcttaa	240
	tgtgaagggt	gtggtctgaa	ttaccataag	agatgtgcat	ttaaaatacc	caacaattgc	300
	agcgggtgga	ggcggagaag	gctctcaaac	gtttccctca	ctgggggtcag	caccatccgc	360
	acatcatctg	ctgaactctc	tacaagtgcc	cctgatgagc	cccttctgca	aaaatcacca	420
	tcagagtcgt	ttattgggtcg	agagaagagg	tcaaattctc	aatcatacat	tggacgacca	480
	attcaccttg	acaagatttt	gatgtctaaa	gttaaagtgc	cgcacacatt	tgtcatccac	540
10	tcctacaccc	ggcccacagt	gtgccagtac	tgcaagaagc	ttctgaaggg	gcttttcagg	600
	cagggccttg	agtgcaaaag	ttgcagattc	aactgccata	aacgttgtgc	accgaaagta	660
	ccaaacaact	gccttggcga	agtgaccatt	aatggagatt	tgccttagccc	tggggcagag	720
	tctgatgtgg	tcatggaaga	agggagtgat	gacaatgata	gtgaaaggaa	cagtgggctc	780
	atggatgata	tggagaagc	aatgggtccaa	gatgcagaga	tggcaatggc	agagtgccag	840
15	aacgcacagt	gcgagatgca	agatccagac	ccagaccacg	aggacgcca	cagaaccatc	900
	agtcacatca	caagcaacaa	tatcccactc	atgagggtag	tgcagtctgt	caaacacacg	960
	aagaggaaaa	gcagcacagt	catgaaagaa	ggatggatgg	tccactacac	cagcaaggac	1020
	acgctgcgga	aacggcacta	ttggagattg	catagcaaat	gtattaccct	ctttcagaat	1080
	gacacaggaa	gcaggtacta	caaggaaatt	cctttatctg	aaattttgtc	tctggaacca	1140
20	gtaaaaaact	cagctttaat	tcctaattgg	gccaatcctc	attgtttcga	aatcactacg	1200
	gcaaatgtag	tgtattatgt	gggagaaaat	gtggtcaatc	cttcagccc	atcaccaaat	1260
	aacagtgttc	tcaccagtgg	cgttggtgca	gatgtggcca	ggatgtggga	gatagccatc	1320
	cagcatgccc	ttatgcccg	cattcccaag	ggctcctccg	tgggtacagg	aaccaacttg	1380
	cacagagata	tctctgtgag	tatttcagta	tcaaattgcc	agattcaaga	aaatgtggac	1440
25	atcagcacag	tatatcagat	ttttcctgat	gaagtactgg	gttctggaca	gtttggaatt	1500
	gtttatggag	gaaaacatcg	taaaacagga	agagatgtag	ctattaaaat	cattgacaaa	1560
	ttacgatttc	caacaaaaca	agaaagccag	cttcgtaatg	aggttgcaat	tctacagaa	1620
	cttcacaccc	ctggtgttgt	aaatttgagg	tgtatgtttg	agacgcctga	aagagtgttt	1680
30	gttggttatg	aaaaactcca	tggagacatg	ctggaaatga	tcttgtcaag	tgaaaagggc	1740
	agggttgccag	agcacataac	gaagttttta	attactcaga	tactcgtggc	tttgccggc	1800
	cttcatttta	aaaatatcgt	tcactgtgac	ctcaaaccag	aaaatgtgtt	gctagcctca	1860
	gctgatcctt	ttcctcaggt	gaaactttgt	gattttgggt	ttgcccggt	cattggagag	1920
	aagtctttcc	ggaggtcagt	ggtgggtacc	cccgttacc	tggctcctga	ggctcctaag	1980
	aacaagggtc	acaatcgctc	tctagacatg	tggctgtgtg	gggtcatcat	ctatgtaagc	2040
35	ctaagcggca	cattccatt	taatgaagat	gaagacatac	acgaccaa	tcagaatgca	2100
	gctttcatgt	atccacaaa	tccttggaag	gaaatatctc	atgaagccat	tgatcttatc	2160
	aacaatttgc	tgcaagtaaa	aatgagaaa	cgctacagt	tggataagac	cttgagccac	2220
	ccttggtctc	aggactatca	gacctgggta	gatttgcgag	agctggaatg	caaaatcggg	2280
	gacgctaca	tcacccatga	aagtgtatgac	ctgaggtggg	agaagtatgc	aggcgagcag	2340
40	gggctgcagt	acccacaca	cctgatcaat	ccaagtgc	gccacagtga	cactcctgag	2400
	actgaagaaa	cagaaatgaa	agccctcggt	gagcgtgtca	gcacccatg	a	2451
45	<210> 118						
	<211> 2673						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> PKC nu						
	<310> NM005813						
55	<400> 118						
	atgtctgcaa	ataattcccc	tccatcagcc	cagaagtctg	tattacccac	agctatttct	60
	gctgtgcttc	cagctgcttc	tccgtgttca	agtccctaaga	cgggactctc	tgcccagctc	120
	tctaattgga	gcttcagtg	accatcactc	accaactcca	gaggctcagt	gcatacagtt	180
	tcattttctac	tgcaaatgg	cctcacacgg	gagagtgtta	ccattgaagc	ccaggaactg	240
	tctttatctg	ctgtcaagga	tcttgtgtgc	tccatagttt	atcaaaagt	tccagagtgt	300
	ggattctttg	gcatgtatga	caaaattctt	ctctttcgcc	atgacatgaa	ctcagaaaac	360
60	atthttgcag	tgattacctc	agcagatgaa	atcatatga	gagacctagt	ggaagtgtgt	420
	ctttcagctt	tagccacagt	agaagacttc	cagattcgtc	cacatactct	ctatgtacat	480
	tcttacaaag	ctcctacttt	ctgtgattac	tgtggtgaga	tgtgtgtggg	attggtacgt	540

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataaact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgctctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttgga	gtggtcgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaagtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaagggaatg	900
	cagtgtaaaag	attgcaaatt	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	cacccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcacatcaa	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgagggttg	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacgagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaaagg	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcactttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatatc	agtactgttt	accagatctt	tcagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatttt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaacg	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtcgg	cttcacagaac	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgtctgt	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggtattg	cacgcatcat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggt	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaaggttaca	accgttccct	agatatgttg	2280
30	tcagtgggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaattcca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaattcc	atggagagaa	2400
	atcttctgggt	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggctacagg	actatcagac	ttggcttgac	2520
	cttagagaaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaataccag	atgatattgga	agaagatcct	ttaa			2673
40	<210> 119						
	<211> 2121						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
45	<300>						
	<302> PKC tau						
	<310> NM006257						
50	<400> 119						
	atgtcgccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaagg	aagagtcatt	cagatcattg	tgaaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccacgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgctaata	gaatgcaaga	360
55	tactttctgg	aaatgagtga	cacaaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttcttt	420
	gctttgcata	agcgcggggg	tgccatcaag	caggcaaaag	tcaccacgt	caagtggcac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acattttgct	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgaact	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgtgatg	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaaagg	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	caactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccggttga	aattggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttcgc	aataaaggcc	ttaaagaaaag	atgtggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcacccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgttttgtac	attccagacc	aaggaaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggctctcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggtatttt	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	tgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactgggtgg	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttccactcc	atccgcagtg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggtcggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcggggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgaccaccgc	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tcagcaaat	tcgacaaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttccttcat	gaaccccggt	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgcgc	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggt	tctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgctgggcc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
40	gagcagcctg	gcctgccatg	ttcgggagaa	gacaaatcta	tctaccgccg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggtattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccgaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcgggcgc	780
	gggagctacg	ccaagggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcaggc	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgcttc	960
	cagacgacaa	gtcggttggt	cctggctcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	ggcacgccca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctt	gcacgagagg	gggatcatct	acagggaact	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcgga	ccccgaatta	catcgccccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgttttgga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgtatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgtttttaaa	ggatttttaa	ataaggacct	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

15 <400> 121
atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgtctta cctccaccat 60
gccaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

25 <210> 122
<211> 624
<212> DNA
<213> Homo sapiens

30 <300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgtct gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccctgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggcacaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccgatgcag 300
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccaggcc cctctgcccc cgctgcaccc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccggaact gccgccgccc ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

60 <400> 123
atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctcccg 60
ggtcctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcgagt ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccg acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cgggtctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
 5 ggggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgc tgaacaccag cagagctac 540
 ctgagcaaga cgttatttga aattacagt cctctctctc aaggcccca accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttccctgccga tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaa 720
 10 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt tttccctcga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaa 960
 aacaaactct tcccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaa cacatgccag 1020
 15 tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccacaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggatattca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggtgtgt tctagtgttg aggaactact tcgaattact 180
 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggttgaggc tcaaaagttt taccagtatg 240
 35 gactctcgct cagcatccca tgggtccact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
 aactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggagggtg ccagtgtgct ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 acctcgtaca tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
 40 ttagtgccctg ttaaagttgc caatcatata gggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cggttgcgag gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 45 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcga agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccctttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgcccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagccc gaaagaatcc ttga 1074

50 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgcgggcggc ccatgcgcgc cggcgctgga ggccctgctc 60
 ggggcccggc cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcccggc ccgcccggc cccctgcgac 180
 cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccag tgcgccgagg 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggttgaggc tggaaactga ccatcagtac 300
 ctggccgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggccggc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tctactgaatc tgaccacca ggcgttcctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actgggctgc cgagggtgctg 480
 aagggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgccctg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagacct tgcagagcag 780
 atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccttgag 900
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc agggaggtcac ttctgaggag 960
 15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
 tccctacca cagatcccag ccagtctcta ctcagcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgtggac gaggaccggc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
 20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

<210> 126
 <211> 166
 25 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

<300>
 <302> EBER-1
 30 <310> Jo2078

<400> 126
 ggacctacg tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgg 60
 tcccgggtac aagtcggggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctgccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

<210> 127
 <211> 172
 40 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> EBER-2
 45 <310> J02078

<400> 127
 ggacagccgt tgccctagt gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
 <211> 651
 55 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS2
 60 <310> AJ238799

<400> 128

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggtct gatactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatatt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcgggggggc 180
    cgcatgccc tcactctcct cacgtgcgcg atccaccag agctaattct taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctggtat aaccaaagt 300
    ccgtacttcg tcgcgcgaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
    gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  acccgggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgccgcag ggggagggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccgaaa gccggccatc attcccagaca 120
    gggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accaccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc ttctgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggc catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgcctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 5 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccttctt ctcattgtcaa 120
 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggg tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 10 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaaagtgc 420
 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctga ttgggtcaca gctcccattgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgctca ccgacccctc ccacattacg goggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctacccgtca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgctggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtatc cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcatgc ccatatgggc acgcccggat 960
 20 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gaccggact acgtccctcc agtggtagac 1020
 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggcccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtctgact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac gggctctggt ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772,
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 40 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccattca atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
 acatctcgca ggcgaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaaagg cgtccggaac ctatccagca aggcgttaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttacc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgtat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tgggtgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcattatgac 660
 acccgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgttgtg acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgcgcg 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggt aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggtatga ctagatactc tgccccctct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgctc ctcaaagtgt tcagtgcgcg acgatgcac tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcacccgtga cccaccacc ccccttgcgc gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgtgg 1260
 gcaaggatga tcctgatgac tcatttcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacgggggc gtttactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagtctgg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaage tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcgttgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgacccgcg tggttcatgt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggccactacc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggaggtcca agtgggtctc accgcaacac 120
 20 aatcttttct ggccagctgc gtcaatggcg tgtgttgga tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg ccccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tcgggctgcc gtgtgcacc 480
 gaggggttgc gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcgg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccctc cggccgtacc gcagacattc cagggtggcc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcactaagg gcccggctgc tatgcagccc 660
 aaggggtataa ggtgcttgtc ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctagg ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtctt tgcgcagcgg ggttgctctg 840
 gggggcgcta tgacatcata atatgtgat agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcacgcg cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccca gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagt ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 'ggtacgagct cagccccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 gggtgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggcctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacgggt tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatacgg ctaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacccc cataaccaa tacatcatgg 1860
 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttata ttcagctgct cctattta 60

5 cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgac ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattht ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgacagc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atggtccccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggtgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgcagacc cgcccgtagc tgcagcagt 120
 gtgtcccat ttaatgactg ccagattcc cactcagc tctgctcca tggaaacctg 180
 aggtttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttgggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggtgtgcc ttatcatcac atgtgtgtctg 360
 atactactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgtgtgc gggccctcat ctgcccgcac 420
 gagaagccca gcgcctcct gaagggaaga accgcttgc gccactcaga aacagtgggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagccccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaattcc cgcggaacct gctgcccatt ggagccagt ccctctgtgt cgtggctctc 120
 50 tgttggctct acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagacc cgccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcca ccctgccccat ctctttgcta tgactaaaat gaattcccct 300
 atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgaattct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tggccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga ggggtttatta tacactgtca 720
 gatgttgggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagtcttgga aaagttagagg aatccatgtc aagcgccgtg ccacaggact tttctggtg 840
 agcgacgctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

```

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgactg 1020
agaatgcagc  tggaccatg  tgaagatacc tcactccagc  ccacttccta  g 1071

5  <210> 137
   <211> 744
   <212> DNA
   <213> Homo sapiens

10 <300>
   <302> FGF14
   <310> NM004115

   <400> 137
15 atggcgcgcg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggagggcgcg ggagcagcac 60
   tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
   aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcctct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
   ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca gggtatattg caggcaaggc 240
   tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgtg ttgccatcca gggagtgaag 360
   acaggggtgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
   cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
   ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
   gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgat ttggggaaac ggtcccgaag 660
   cctgggggtg cccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
   gtcaacaaga gtaagacaac atag. 744

30 <210> 138
   <211> 1503
   <212> DNA
   <213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
   <302> gag (HIV)
   <310> NC001802

   <400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
   ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcagggag 120
   ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
   ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
   acagtagcaa cctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
   gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
   caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
   gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
   ccacaagatt taaacaccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattga 660
   gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
   agtacccctc aggaacaaaat aggatggatg acaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
   atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
   agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
   ttgttgggtc aaaatgcgaa cccaccagct aagactattt taaaagcatt gggaccagcg 1020
   gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggagtagt gaggaccggg ccataaggca 1080
   agagttttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
   ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aggggctgtt ggaaatgtgg aaaggaagga 1260
   caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
   tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380

```

```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacia 1500
taa                                              1503

5
<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

10
<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

15
<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg ccccagcaag 240
20 aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccatggaact gcagcccct gtctcccctc agcagctctga gtgcaacccc 480
gttgggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
25 acccaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggccggccaaa 660
atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
30 agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
ggactctgcc agtgcctggt ggaactgtcc accagccgg cactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                              1101

35

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
40 <213> Human immunodeficiency virus

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

45
<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg ttccataaca 120
aaaggccttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
50 ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa                                              219

<210> 141
<211> 22
55 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
60 (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

```

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau gggg 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
5 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

<400> 146
10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

<210> 147
<211> 21
15 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 147
25 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

<210> 148
<211> 22
30 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

<400> 148
40 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

<210> 149
<211> 22
45 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

<210> 150
55 <211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 150
 ccacaugaag cagcacgacu u 21

 <210> 151
 <211> 21
 <212> RNA
10 <213> Künstliche Sequenz

 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
15 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

 <400> 151
 gucgugcugc uucauguggu c 21

20 <210> 152
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

30 <400> 152
 uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

35 <210> 153
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist

45 <400> 153
 acaggaugag gaucguuucg ca 22

50 <210> 154
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

60 <400> 154
 ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

10 <400> 155
gaugaggau c guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggauag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcucaugu gguc 24

<210> 160
10 <211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 160
20 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa 24

<210> 161
<211> 22
25 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 161
35 gcagcggugu gaggcggaga ag 22

<210> 162
<211> 21
40 <212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 162
aagucgugcu gcucaugug g 21

50 <210> 163
<211> 23
<212> RNA
55 <213> Künstliche Sequenz

<220>
60 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcucaugug guc 23

	<210> 164	
	<211> 20	
5	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
10	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 164	
15	ccacaugaag cagcacgacu	20
	<210> 165	
	<211> 22	
	<212> RNA	
20	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
25	<400> 165	
	agucgugcug cuucaugugg uc	22
30	<210> 166	
	<211> 20	
	<212> RNA	
35	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
40	<400> 166	
	agucgugcug cuucaugugg	20
	,	
45	<210> 167	
	<211> 24	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
50	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
55	<400> 167	
	ccacaugaag cagcacgacu ucuu	24
	<210> 168	
60	<211> 21	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuu ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa 22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc ugggaucaca cuuu 24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document ---	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW () 1 July 1999 (1999-07-01) the whole document ---	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document ---	1-240
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*A* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center; font-weight: bold;">7 January 2003</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27/01/2003</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Armandola, E</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 the whole document	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6, November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, vol. 293, no. 5531, 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document	1-240

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/00152

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0044895	A	03-08-2000	DE 19956568 A1 AT 222953 T AU 3271300 A WO 0044895 A1 DE 10080167 D2 DE 50000414 D1 EP 1144623 A1 EP 1214945 A2	17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002
WO 9805770	A	12-02-1998	DE 19631919 A1 WO 9805770 A2 EP 0918853 A2	12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999
WO 9932619	A	01-07-1999	AU 743798 B2 AU 1938099 A CA 2311999 A1 EP 1042462 A1 JP 2002516062 T WO 9932619 A1	07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999
WO 0044914	A	03-08-2000	AU 2634800 A EP 1147204 A1 WO 0044914 A1 US 2002114784 A1	18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002
WO 9401550	A	20-01-1994	AT 171210 T AU 4770093 A CA 2139319 A1 CZ 9403332 A3 DE 69321122 D1 EP 0649467 A1 FI 946201 A HU 69981 A2 JP 8501928 T NO 945020 A NZ 255028 A PL 307025 A1 WO 9401550 A1	15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 26-04-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C12N15/11 A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ;JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW ()) 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument	1-240
Y	WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRBY MARGARET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument	1-240
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Januar 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27/01/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 das ganze Dokument	1-240
Y	BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1	1-240
Y	UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, US, Bd. 90, Nr. 4, 1. Juni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument	20-30, 60-70, 99-109, 140-150, 180-190, 219-229
Y	PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11), Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument	1-240
Y,P	AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE,, US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument	1-240

-/--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y,P	ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument	1-240
A	WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ;HYBRIDON INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/00152

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0044895 A	03-08-2000	DE 19956568 A1	17-08-2000
		AT 222953 T	15-09-2002
		AU 3271300 A	18-08-2000
		WO 0044895 A1	03-08-2000
		DE 10080167 D2	28-02-2002
		DE 50000414 D1	02-10-2002
		EP 1144623 A1	17-10-2001
		EP 1214945 A2	19-06-2002
WO 9805770 A	12-02-1998	DE 19631919 A1	12-02-1998
		WO 9805770 A2	12-02-1998
		EP 0918853 A2	02-06-1999
WO 9932619 A	01-07-1999	AU 743798 B2	07-02-2002
		AU 1938099 A	12-07-1999
		CA 2311999 A1	01-07-1999
		EP 1042462 A1	11-10-2000
		JP 2002516062 T	04-06-2002
		WO 9932619 A1	01-07-1999
WO 0044914 A	03-08-2000	AU 2634800 A	18-08-2000
		EP 1147204 A1	24-10-2001
		WO 0044914 A1	03-08-2000
		US 2002114784 A1	22-08-2002
WO 9401550 A	20-01-1994	AT 171210 T	15-10-1998
		AU 4770093 A	31-01-1994
		CA 2139319 A1	20-01-1994
		CZ 9403332 A3	12-07-1995
		DE 69321122 D1	22-10-1998
		EP 0649467 A1	26-04-1995
		FI 946201 A	30-12-1994
		HU 69981 A2	28-09-1995
		JP 8501928 T	05-03-1996
		NO 945020 A	28-02-1995
		NZ 255028 A	24-03-1997
		PL 307025 A1	02-05-1995
		WO 9401550 A1	20-01-1994